

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD  
INTERNACIONAL**

*Curso académico 2017-2018*



**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS BACTERIEMIAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS, STREPTOCOCCUS Y ENTEROCOCCUS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN 21 MESES. MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE ENDOCARDITIS.**

**AUTOR:**

- NAYA FARO MÍGUEZ

**TUTORES:**

- MARIA DEL MAR MASIA CANUTO. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Elche. Profesor Asociado en Cc. Salud. Universidad Miguel Hernández.
- ANDRÉS RUIZ SANCHO. Subdirector médico del Hospital Universitario San Cecilio. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

## INFORME DEL TUTOR DE TRABAJO FIN DE MÁSTER

Titulación: Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional.

Título del trabajo: ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS BACTERIEMIAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS, STREPTOCOCCUS Y ENTEROCOCCUS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN 21 MESES. MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE ENDOCARDITIS.

Nombre y apellidos del estudiante: Naya Faro Míguez.

Nombre y apellidos del tutor o tutores: Andrés Ruiz Sancho. Maria del Mar Masía Canuto.

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

Informe:

Fecha y Firma El tutor o tutores

## RESUMEN:

Introducción: Las bacteriemias por microorganismos gram positivos son un evento frecuente en la población adulta, con elevada mortalidad. Nuestro objetivo es analizar las características diferenciales y mortalidad de las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.* así como determinantes de endocarditis y el valor del tiempo de positivización de hemocultivos

Material y métodos: Estudio retrospectivo de una serie de 228 pacientes con bacteriemia por gram positivos en un hospital de tercer nivel de julio de 2016 a marzo de 2018. Comparamos características basales (datos demográficos, clínicos, terapéuticos y microbiológicos), mortalidad global, mortalidad a los 30 y 60 días entre los microorganismos; así como presencia de endocarditis (Criterios de Duke).

Resultados: Se incluyeron 228 pacientes de los cuales 98 presentaban bacteriemia por *S. aureus*, 58 por *Enterococcus spp.* y 72 por *Streptococcus spp.* No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en edad ( $p=0,100$ ) ni en la mortalidad a 15 días ( $p=0,266$ ), pero sí en la mortalidad global ( $p=0,026$ ) siendo menor con *Streptococcus spp.* (9,72%) frente a los otros microorganismos. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de positivización del hemocultivo, siendo este mayor (mediana=13h) en las bacteriemias por *S. aureus* ( $p=0,024$ ). El tiempo de positivización prolongado de los hemocultivos se relacionó de manera independiente con la ausencia de endocarditis ( $n=17$ ) ( $p=0,036$ /OR 0,786/IC 95: 0,628-0,984).

Conclusión: Observamos mayor mortalidad de las bacteriemias por *S. aureus* y *Enterococcus spp.* frente a *Streptococcus spp.*, encontrándose como factor independiente de endocarditis el tiempo de positivización del hemocultivo. No obstante, hacen falta estudios de mayor tamaño muestral para poder confirmar los hallazgos obtenidos.

## ABSTRACT:

Background: Gram-positive bacteremia is a frequent, high mortality associated event, in the adult population. Our aim was to compare the clinical characteristics and mortality of the *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* and *Streptococcus spp.* bacteremia as well as endocarditis determinant factors and time to blood culture positivity value.

Methods: Descriptive, retrospective analysis of 288 patients with gram-positive bacteremia in a tertiary hospital from July 2016 to March 2018. We compared basal

characteristics (demographic, clinical, therapeutical and microbiological data) along with global, 30-day and 60-day mortality between microorganisms; as well as definite endocarditis (Duke criteria).

Results: We included 228 patients with bacteremia, 98 of them were *S. aureus*, 58 were *Enterococcus spp.* and 72 were *Streptococcus spp.* bacteremia. No statistical differences were found in age ( $p=0,100$ ) or 15-day mortality( $p=0,266$ ), as opposed to global mortality, which was lesser for *Streptococcus spp.* bacteremia ( $p=0,026$ ). We found statistical differences in time to blood culture positivity ( $p=0,024$ ) being longer (median=13h) for the *S. aureus* bacteremia. Longer time to blood culture positivity was independently associated to absence of endocarditis ( $n=17$ ) ( $p=0,036$ /OR 0,786/IC 95: 0,628-0,984).

Conclusions: We observed higher mortality in *S. aureus* and *Enterococcus spp.* bacteremia, against *Streptococcus spp.*, finding time to blood culture to be an independent factor for endocarditis. Nevertheless more studies are needed to verify these findings.

PALABRAS CLAVE: bacteremia, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, endocarditis, tiempo de positivización de hemocultivos.

KEYWORDS: bacteremia, bloodstream infections, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, endocarditis, time to blood culture positivity.

FIRMA DEL ALUMNO: Naya Faro Míguez. (DNI 76907772-G)

## ÍNDICE:

<b>INFORME DEL TUTOR DE TRABAJO FIN DE MÁSTER .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN:.....</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE:.....</b>	<b>4</b>
<b>ABREVIATURAS: .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN:.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS:.....</b>	<b>9</b>
<b>HIPÓTESIS: .....</b>	<b>9</b>
<b>ESTADO DE LA CUESTIÓN:.....</b>	<b>9</b>
<b>METODOLOGÍA:.....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS:.....</b>	<b>14</b>
<b>ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS: .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES: .....</b>	<b>28</b>
<b>APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:.....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA: .....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS:.....</b>	<b>33</b>



Biblioteca  
UNIVERSITAS Miguel Hernández

*Miguel Hernández*

ABREVIATURAS:

S.A. *Staphylococcus aureus*

Ent. *Enterococcus spp.*

Str. *Streptococcus spp.*

BSI bacteriemia (*bloodstream infection*)

HC hemocultivos

TTP tiempo de positivización (*time to positivity*)

EI endocarditis infecciosa

SNC sistema nervioso central

OA osteoarticular

ORL otorrinolaringológico

PROA programa de optimización de uso de antimicrobianos

OR odds ratio

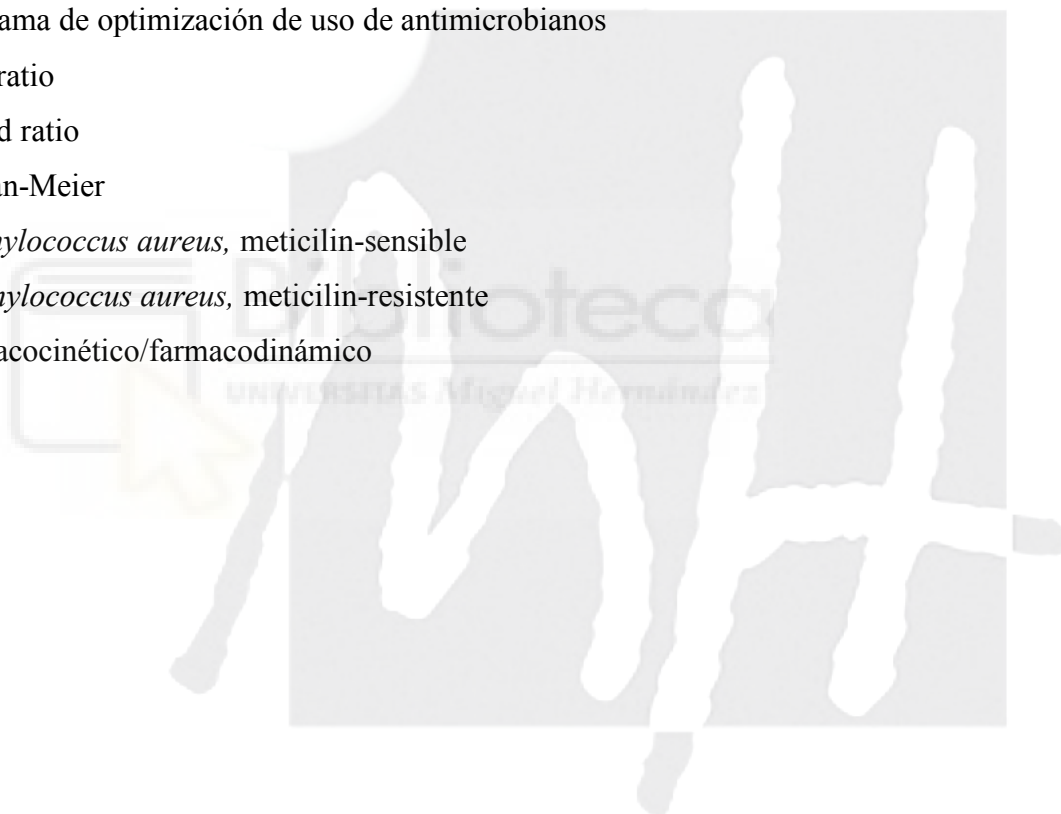
HR hazard ratio

KM Kaplan-Meier

SAMS *Staphylococcus aureus*, meticilin-sensible

SAMR *Staphylococcus aureus*, meticilin-resistente

PK/PD farmacocinético/farmacodinámico





## INTRODUCCIÓN:

Se define la bacteriemia (BSI) como la diseminación de bacterias al torrente sanguíneo, evidenciada por el aislamiento de éstas en los hemocultivos. En ocasiones pueden tratarse de bacteriemias transitorias de baja carga bacteriana, sin significación clínica, como las que ocurren en el cepillado de dientes diario, debido a que nuestro sistema inmune, encabezado por el sistema retículo endotelial, se encargan de controlar y neutralizar dicho proceso<sup>1</sup>. Usaremos el término bacteriemia para designar a aquellas que se acompañen de un cuadro clínico infeccioso compatible, habitualmente referidas como bacteriemias significativas.

La bacteriemia es un proceso complejo, con una mortalidad asociada que oscila entre el 10% y el 40% en función de las series, factores del paciente y origen de la misma<sup>2</sup>. Su incidencia y etiología, que ha variado a lo largo de los años, depende del tipo de población estudiada, observándose diferencias en función de la edad, enfermedades de base, tratamientos previos o actuales, procedimientos invasivos realizados, epidemiología microbiológica local y en general cualquier alteración que puedan presentar los mecanismos locales y generales de defensa frente a la infección. La información disponible en cuanto a etiología e incidencia suele estar restringida a ciertos períodos temporales, microorganismos y tipo de pacientes, siendo complejo obtener cifras que permitan hacer una generalización. En una revisión estadounidense (Martin, Mannino, Eaton and Moss, 2003)<sup>3</sup> se cifra en 240 episodios por cada 100.000 habitantes en el año 2000 y en un estudio prospectivo español realizado en el Hospital Universitario Gregorio Marañón entre 1985 y 2006, analizaron 27 419 episodios de bacteriemia clínicamente significativa en 22 626 pacientes (provenientes del área de urgencias y hospitalización). En 1986 eran 16,0/1000 y en el 2006 eran 31,2/1000, siendo un 54.8% de ellas producidas por gram negativos<sup>4</sup>.

Los focos más comunes de bacteriemia son el tracto genitourinario, heridas quirúrgicas, vía biliar y catéteres intravasculares, aunque en algunas series hasta el 25% de las bacteriemias tienen un foco desconocido<sup>2</sup>. La bacteriemia además se clasifica en función del lugar de adquisición, en comunitaria o nosocomial, teniendo características diferenciales en cuanto a etiología, pronóstico y tratamiento. La mortalidad cruda de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11-16%<sup>5</sup>. El foco más frecuente fue el urinario (46-53%), seguido del respiratorio (12-27%) y de la infección

intraabdominal (4-9%). En un porcentaje cercano al 9% el foco fue desconocido. Las bacteriemias de origen comunitario mostraban en la década de 1990-2000 un predominio etiológico de las bacterias gram negativas (68%) sobre las gram positivas (31%), siendo el microorganismo más frecuente en estas últimas el *Streptococcus pneumoniae* (9% del global) seguido del *Staphylococcus aureus* (7% del global). En las últimas décadas la distribución etiológica está cambiando, manteniéndose *Escherichia coli* como primer microorganismo causante de bacteriemia en el ámbito comunitario, aumentando la incidencia de *S. aureus* hasta llegar a la segunda posición, como vemos en un estudio multicéntrico de 2014<sup>6</sup>.

Bajo la denominación de bacteriemia de origen nosocomial se incluye habitualmente aquella de adquisición a partir de las 48 horas del ingreso (salvo procedimiento invasivo previo) y aquellas adquiridas en los 3 meses posteriores a la hospitalización (Criterios de Friedman). Habitualmente se incluye a los pacientes en hemodiálisis en esta definición. Las cifras de mortalidad cruda de bacteriemia de origen nosocomial varían entre 13,6-50% en función de las series, condicionadas por población y presencia de microorganismos multirresistentes<sup>7-8</sup>. La etiología de estas bacteriemias de origen nosocomial va evolucionando de la misma manera que las comunitarias, siendo en el año 2000 las enterobacterias los microorganismos más frecuentemente aislados, hasta en un 64%, con *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a la cabeza<sup>9</sup>, pero en revisiones más actuales se ve como hay una dualidad entre *E. coli* y *S. aureus* como principal causante de la bacteriemia de origen nosocomial, quizás mayor de este último en algunas series<sup>6</sup>. En el estudio EPINE (Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España) de 2012 *S. aureus* ostentaba el segundo puesto como causante de infección de cualquier foco<sup>10</sup> y en el ENVIN (Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial) de 2017, realizado en servicios de cuidados intensivos, la etiología de la bacteriemia primaria la encabezaban estafilococos no aureus (coagulasa negativos) *Enterococcus faecium* y *S. aureus*<sup>11</sup>. Entre 2009 y 2010 en Estados Unidos se llevó a cabo un análisis de infecciones nosocomiales, siendo estafilococos coagulasa negativo (ECN) el microorganismo más frecuente de bacteriemia, seguido de *S. aureus* y de *Enterococcus spp.*, por encima de las enterobacterias<sup>12</sup>. Detrás de *S. aureus* y *E. coli*, independientemente del orden de los mismos, en la mayoría de series europeas, encontramos *Enterococcus spp.* como origen de BSI, aumentando la tasa de *E. faecium* progresivamente, variando en orden con otras enterobacterias como *K. pneumoniae*. En un estudio multicéntrico de 8 hospitales de Estados Unidos se analizaron los datos de



las bacteriemias recogidas en 2006, valorándose de nuevo *S. aureus* como principal causante de bacteriemia, seguido por *E. coli*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*. y *Enterococcus spp.*<sup>8</sup>

En España, se está realizando un estudio prospectivo multicéntrico desde la sociedad española de enfermedades infecciosas (SEIMC), de la cual en mayo de este año publicaron sus resultados preliminares, acerca de 2993 bacteriemias clínicamente significativas recogidas entre septiembre de 2016 y octubre de 2017 (en 6 meses consecutivos en los diferentes hospitales), mostrando una epidemiología de las bacteriemias a nivel nacional actualizada. Encontraron que el microorganismo más frecuente era *E. Coli* (34%), seguido de *S. aureus* (10,3%), *K. Pneumoniae* (8,6%) y *Staphylococcus epidermidis* (5,9%)<sup>13</sup>.

Tras revisar diversas series actuales, queda patente un aumento de la frecuencia de microorganismos gram positivos como etiología de bacteriemia en los últimos años. Los avances de la antibioterapia, con el uso inapropiado de la misma, conllevan una elevación de las cifras de microorganismos multirresistentes, pero además, los cambios en la población (cada vez más anciana y con pluripatología, con necesidad de accesos venosos prolongados, con mayor acceso a antibioterapia) conllevan cambios epidemiológicos en la etiología de las infecciones, creando un paradigma diferente al que había hace 10 años en el tratamiento y origen de las bacteriemias, con la predisposición de estos microorganismos gram positivos de adherirse al endotelio valvular, pudiendo existir por tanto un aumento de incidencia de endocarditis.

La bacteriemia complicada se define habitualmente como aquella en la que sucede alguna de las siguientes condiciones : crecimiento microbiológico persistente en los hemocultivos a partir de las 72 horas, falta de respuesta a las 72 horas, presencia de complicaciones sépticas como abscesos o tromboflebitis supurada, presencia de endocarditis infecciosa, presencia de material protésico endovascular o extravascular susceptible de ser colonizado o aquella en la que no se ha conseguido controlar el foco. Se ha visto que la bacteriemia complicada implica directamente una mayor mortalidad, y además es conocido que su presencia viene condicionada por un elevado inóculo microbiano en sangre (14). Sin embargo, la cuantificación de esta carga bacteriana es compleja y no está disponible en la mayoría de hospitales.

El tiempo de positivización de hemocultivos (TTP) se define como el tiempo transcurrido desde el inicio de la incubación del HC a la alerta de positivización. Es una medición disponible en la mayoría de sistemas automáticos de cultivo. Se ha demostrado que el TTP corto se relaciona con un mayor inóculo (15), siendo una medición habitualmente usada en el estudio de la bacteriemia relacionada con catéter endovascular, mediante el tiempo de positivización diferencial (16).

En la última década se ha estudiado más en profundidad esta herramienta, valorándose como un factor predictor independiente del pronóstico de la bacteriemia, incluida la mortalidad, en base a lo expuesto previamente (17-19).

De la misma manera que el inóculo elevado presente en una bacteriemia complicada se relaciona con complicaciones como la infección de dispositivos endovasculares o la endocarditis, el TTP podría indirectamente ser un factor predictor, disponible en la fase inicial de la enfermedad, de bacteriemia complicada (20) y por tanto, de presencia de endocarditis.

**OBJETIVOS:** El objetivo principal es analizar si existen diferencias entre las características demográficas, clínicas y mortalidad entre los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*

Objetivos secundarios son: esclarecer los factores relacionados con mortalidad y presencia o no de endocarditis en estas poblaciones, así como valorar si el tiempo de positivización de los hemocultivos se relaciona de alguna manera con la presencia de endocarditis.

**HIPÓTESIS:** Existen diferencias entre las poblaciones y la mortalidad de los distintos microorganismos. El tiempo de positivización de los hemocultivos se correlaciona con la presencia de endocarditis.

**ESTADO DE LA CUESTIÓN:**

Si bien existe información en la última década con respecto a la epidemiología, factores y mortalidad de las bacteriemias por *S. aureus*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*, de manera individual, como principales microorganismos gram positivos causantes de

BSI, la información contrastada entre ellos es limitada, y en muchos casos, desactualizada. En el estudio de Kollef et al. (2016)<sup>8</sup> se describió el riesgo de fallecimiento en función de microorganismo, no ajustado, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas, con una mortalidad superior en *Enterococcus spp.* (OR 1,41; p=0,312), seguida de *S. pneumoniae* (OR 1,12; p=0,716) y finalmente *S. aureus*, aunque al valorar únicamente aquellas bacteriemias por SAMR, se colocaba detrás de *Enterococcus spp.* (OR 1,23; p=0,368).

En la actualidad hemos encontrado limitada bibliografía en referencia a la asociación del TTP y la presencia de endocarditis infecciosa. Entre 2009 y 2011 se realizó un estudio prospectivo multicéntrico en Francia (Siméon et al., 2018)<sup>21</sup>, donde se reclutaron todos los pacientes con BSI por *S. Aureus* (conocida como la cohorte VIRSTA), recogiendo el TTP en 587 de ellas. No encontraron asociación con la presencia de SAMR, viéndose asociación significativa e independiente entre TTP<10 horas, TTP>18 horas y presencia de EI.

#### METODOLOGÍA:

Diseño: Estudio retrospectivo de una serie de 228 pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.* Se disponía de la información sobre historia clínica del paciente y tiempo de positivización del hemocultivo, definido como el tiempo transcurrido desde la incubación del mismo hasta la positivización en el sistema automatizado. Se compararon los datos recogidos en función del microorganismo, mortalidad y presencia de endocarditis.

Sujetos: Se incluyeron un total de 228 pacientes mayores de 14 años con episodios de bacteriemia confirmados, mediante positivización de hemocultivos, aportando los datos de microorganismo, tiempo de positivización de hemocultivo e historia clínica por parte del laboratorio de microbiología del Hospital San Cecilio de Granada. Los datos que se nos aportaron incluyen pacientes cuyas muestras de sangre fueron procesadas por el laboratorio de Microbiología entre julio de 2016 y marzo de 2018, procediéndose a la recogida de datos en julio de 2018. Se recuperaron datos demográficos, clínicos y terapéuticos de la historia clínica de los pacientes.

### Variables a estudio:

La bacteriemia (BSI) se definió como la presencia de infección microbiológicamente demostrada mediante cultivo de muestra de sangre, acompañada de signos y síntomas de infección. Se recogieron datos demográficos de los pacientes como edad y sexo, fecha de la bacteriemia y fechas de seguimiento a los 30 y a los 60 días. Se recogieron datos clínicos históricos que pudieran verse relacionados con la mortalidad o la presencia de endocarditis como la presencia de diabetes mellitus, el estado de inmunosupresión (definido por presencia de tratamiento inmunosupresor, incluidos corticoides a dosis de >20mg diarios de prednisona o equivalente, enfermedad oncológica activa, quimioterapia, enfermedad renal crónica terminal en situación de hemodiálisis e infección VIH), el índice de Charlson ajustado a la edad según la calculadora de la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC)<sup>22-24</sup>, diferenciándolo en rangos (0=sin comorbilidad, 1-2=comorbilidad baja: ambos con una esperanza de vida a 10 años >90%; 3-4=comorbilidad moderada, ≥5=comorbilidad elevada) y posteriormente simplificándolo a una variable dicotómica, recogida como Charlson ≤2:comorbilidad baja frente a Charlson>2: comorbilidad elevada. Se evaluó la presencia de hepatopatía, cardiopatía estructural, valvulopatía y la presencia de dispositivos externos (tanto endovasculares como vías venosas centrales, endoprótesis, prótesis valvulares o marcapasos; como extravasculares como sondajes vesicales permanentes, derivaciones ventrículo peritoneales o prótesis biliares). Se recogió el origen de la bacteriemia diferenciándola en comunitaria o nosocomial, esta última si se producía más allá de las 48 horas de ingreso hospitalario (o desde las 24 horas si se asocia a algún procedimiento invasivo), hasta el tercer mes posterior a la hospitalización.

En cuanto a las características clínicas de la bacteriemia, se recogieron la presencia de tiritona, el score de Pitt considerado factor de riesgo si ≥3, de acuerdo con la literatura, la presencia de criterios de sepsis según la escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) o shock séptico si fue necesaria la administración de vasoactivos.

Se recogieron el microorganismo causante de la bacteriemia, categorizándolo en *S. aureus* (SAMS y SAMR), *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*, tiempo de positivización de los hemocultivos y la categoría de bacteriemia persistente, definida

por persistencia de positividad de los hemocultivos para un mismo microorganismo más allá de las 72 horas de inicio de un tratamiento antimicrobiano adecuado. Otras características de la bacteriemia recogidas fueron la presencia de metástasis sépticas (o infecciones a distancia del foco de la misma), la presencia de endocarditis (definida por criterios de Duke) la presencia de un foco identificado o no, siendo los focos incluidos el otorrinolaringológico (ORL), la infección de piel y partes blandas, gastrointestinal, genitourinario, sistema nervioso central (SNC), osteoarticular (OA), respiratorio, flebitis, dispositivo endovascular no periférico o endocarditis infecciosa (definida como foco en aquellos casos donde no existe otro foco evidente de infección que cause la misma).

En cuanto a las variables terapéuticas se recogieron la antibioterapia empírica correcta o no, así como si se produjo un ajuste terapéutico una vez recibido el antibiograma (ya fuera una desescalada ajustada o bien el mantenimiento del antibiótico más adecuado una vez recibido el antibiograma del microorganismo). Finalmente se recogieron mortalidad a 15, 30 y 60 días (definida como mortalidad global, no atribuible) así como mortalidad global a final de seguimiento (estableciéndose un seguimiento de un año, salvo para aquellos con fecha de bacteriemia posterior a julio de 2017 en cuyo caso la mortalidad global se entendió como mortalidad hasta final de seguimiento, en Julio de 2018).

Aspectos éticos: Dado que en todo momento se garantizó la anonimidad de los resultados recogidos, usando como herramienta la historia clínica electrónica, no hubo conflicto en la elaboración del proyecto.

Análisis de los datos: Los datos se analizaron mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

En primer lugar realizamos un estudio descriptivo básico de la muestra mediante análisis de frecuencias para las variables binarias y estadísticos descriptivos para las variables cuantitativas, diferenciando las poblaciones en función del microorganismo causante de la bacteriemia. Antes de continuar el análisis se realizaron pruebas de normalidad para aquellas variables cuantitativas, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con corrección de Lilliefors, sin hallarse variables con distribución normal. Para el análisis comparativo de las variables de interés y resultado (microorganismo, mortalidad, presencia de endocarditis) utilizamos el test de chi-cuadrado para variables binarias (presencia de diabetes, inmunosupresión, hepatopatía, hemodiálisis, tiritona,



Charlson ajustado a edad >2, Score de Pitt >3, sepsis, shock séptico, nosocomialidad, cardiopatía estructural, valvulopatía, dispositivos externos, metástasis sépticas, bacteriemia persistente, endocarditis, foco identificado, antibiótico empírico correcto, antibiótico ajustado a antibiograma). Para las variables continuas, comprobada la no normalidad de las distribuciones, empleamos test no paramétricos como la U de Mann-Whitney para comparar variables con dos categorías, y el test de Kruskal-Wallis para aquellas variables con más de dos categorías. A la hora de establecer la significación, el p-valor aportado en el análisis por microorganismo es el de la comparativa global entre los tres grupos. Posteriormente realizamos un análisis ajustado mediante modelo de regresión logística binaria con las variables que presencian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio en el análisis previo, verificando mediante la prueba de Hosmer y Lemershow (test de bondad de ajuste) que el modelo propuesto explica las diferencias observadas. En todo momento se estableció una significación < 0,05 y un intervalo de confianza de 95%. Por último, se realizaron análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, generando curvas de mortalidad complementarias, empleando el tipo de microorganismo como factor, comparado mediante el estadístico de contraste Log-rank. Se obtuvieron los Hazard Ratio (HR) para cada factor mediante una regresión de Cox.

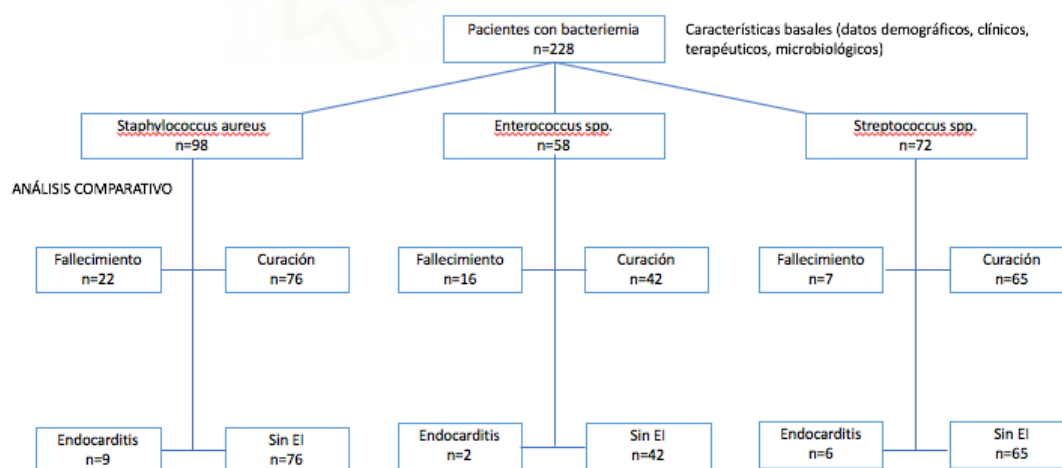


Gráfico 1. Esquema general del estudio.

Dificultades y limitaciones: Nuestra principal limitación estriba en tratarse de un estudio retrospectivo, no estando exentos de incurrir en cierto sesgo al recoger la información de esta manera de una base de datos electrónica. Por tratarse de una patología poco



frecuente, el número de endocarditis presentes en nuestra población y por tanto incluidas en el análisis es limitada, por lo que los resultados hallados han de ser tomados con cautela, precisándose de estudios con un tamaño muestral mayor. Por último añadir que el número de bacteriemias disponible era limitada acorde con la información proporcionada por el Servicio de Microbiología, siendo nuestra intención continuar el análisis con datos más amplios hasta la actualidad.

## RESULTADOS:

De los 228 pacientes incluidos en el análisis, 98 (42,98%) presentaron bacteriemia por *S. Aureus* (de los cuales el 24,5%(24/98) eran SAMR), 58 (25,43%) por *Enterococcus spp.* y 72 (31,57%) por *Streptococcus spp.* (Tabla 1). Las medianas de edad y rango intercuartílico en los distintos grupos fueron de 66,5 (52,7-75,2); 72,0 (59,7-81,0) y 67,0 (51,2-81,0) respectivamente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre las mismas ( $p=0,100$ ). De los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, 68,37% (67/98) fueron hombres, frente al 63,79% (37/58) y el 61,11% (44/72) en los grupos de BSI por *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*, respectivamente; sin observarse diferencias entre la distribución de género ( $p=0,606$ ), siendo ligeramente superior el masculino en todos los grupos, representando el 64,9% (148/228) de la muestra. En cuanto a los factores del huésped, aquellos potencialmente asociados a peor pronóstico, de acuerdo con lo descrito previamente, obtuvimos: en el grupo de pacientes que presentaban BSI por *S. aureus*, el 23,47% (23/98) presentaban hepatopatía, el 31,66% (31/98) eran diabéticos, el 71,43% (70/98) presentaban un Índice de Charlson $>2$ , el 31,63% (31/98) se encontraban en programa de hemodiálisis y el 41,84% (41/98) presentaban algún grado de inmunosupresión. En el grupo de *Enterococcus spp.*, el 22,41% (13/58) presentaban hepatopatía, el 22,41% (13/58) eran diabéticos, el 68,97% (40/58) presentaban un Índice de Charlson  $>2$ , el 8,62% (5/58) se encontraban en programa de hemodiálisis y el 22,41% (13/58) presentaban algún grado de inmunosupresión. En el grupo de *Streptococcus spp.*, el 8,33% (6/72) presentaban hepatopatía, el 25,00% (18/72) eran diabéticos, el 51,39% (37/72) presentaban un Índice de Charlson $>2$ , el 2,78% (2/72) se encontraban en programa de hemodiálisis y el 12,50% (9/72) presentaban algún grado de inmunosupresión. Se hallaron diferencias entre grupos en los pacientes en programa de hemodiálisis ( $p<0,001$ ), superior en aquellos con BSI por *S. aureus* frente a los otros dos grupos; así como en los pacientes

con algún grado de inmunosupresión ( $p < 0,001$ ), superior nuevamente en el grupo de *S. aureus*, seguido por el de *Enterococcus spp.* y en la presencia de una comorbilidad elevada ( $p = 0,019$ ) (Índice de Charlson  $> 2$ ), menor en el grupo de *Streptococcus spp.* Otros factores del huésped recogidos, que pudieran estar asociados a la presencia de endocarditis, fueron: presencia de cardiopatía estructural [S.A.: 23,47% (23/98); Ent.: 29,31% (17/58); Str.: 22,22% (16/72)]; presencia de valvulopatía [S.A.: 23,47% (23/98); Ent.: 10,34% (6/58); Str.: 12,50% (9/72)]; presencia de metástasis sépticas [S.A.: 14,29% (14/98); Ent.: 1,72% (1/58); Str.: 8,33% (6/72)], teniendo esta última una distribución diferente entre los grupos ( $p = 0,031$ ). El origen de la bacteriemia nosocomial se dio en 56,12% (55/98) de las BSI por *S. aureus* y en el 75,86% (44/58) del grupo de *Enterococcus spp.*, frente al 8,33 (6/72) de *Streptococcus spp.* ( $p < 0,001$ ).

Tabla 1. Características basales de la muestra en función del microorganismo aislado en la bacteriemia (n= 228).

	S. aureus (n= 98)		Enterococcus (n= 58)		Streptococcus (n=72)		p-valor
Edad en años (mediana y RIC)	66,5	52,7-75,2	72,0	59,7-81,0	67,0	51,2-81,0	0,100
Hombres	67	68,37%	37	63,79%	44	61,11%	0,606
Hemodiálisis	31	31,63%	5	8,62%	2	2,78%	<0,001
Hepatopatía	23	23,47%	13	22,41%	6	8,33%	0,028
Diabetes	31	31,63%	13	22,41%	18	25,00%	0,403
Inmunosupresión*	41	41,84%	13	22,41%	9	12,50%	<0,001
Charlson >2	70	71,43%	40	68,97%	37	51,39%	0,019
Tiritona	78	79,59%	8	13,79%	31	43,06%	<0,001
PITT $\geq 3$	23	23,47%	20	34,48%	25	34,72%	0,165
Sepsis**	81	82,65%	47	81,03%	59	81,94%	0,968
Shock séptico	14	14,29%	7	12,07%	10	13,89%	0,921
Cardiopatía estructural	23	23,47%	17	29,31%	16	22,22%	0,612
Valvulopatía	23	23,47%	6	10,34%	9	12,50%	0,054
Sondas y catéteres***	46	46,94%	29	50,00%	12	16,67%	<0,001
Endocarditis	9	9,18%	2	3,45%	6	8,33%	0,396
Metástasis sépticas	14	14,29%	1	1,72%	6	8,33%	0,031
Nosocomial	55	56,12%	44	75,86%	6	8,33%	<0,001
Tiempo positivización en horas (mediana y RIC)	13,0	10,0-17,0	11,0	8,2-14,0	11,0	9,0-17,2	0,024
Bacteriemia persistente	19	19,39%	4	6,90%	3	4,17%	0,026
Foco identificado	80	81,63%	43	74,14%	59	81,94%	0,315
Antibiótico empírico correcto	93	94,90%	48	82,76%	66	91,67%	0,003
Antibiótico ajustado****	77	78,57%	32	55,17%	50	69,44%	0,005
Fallecido a 15d	11	11,22%	8	13,79%	4	5,56%	0,266
Fallecimiento (global)	22	22,45%	16	27,59%	7	9,72%	0,026

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3).

\*Incluye tratamiento inmunosupresor, quimioterapia, corticoides ( $> 20\text{mg}$  de prednisona durante  $> 3$  meses), ERC terminal con hemodiálisis, VIH.

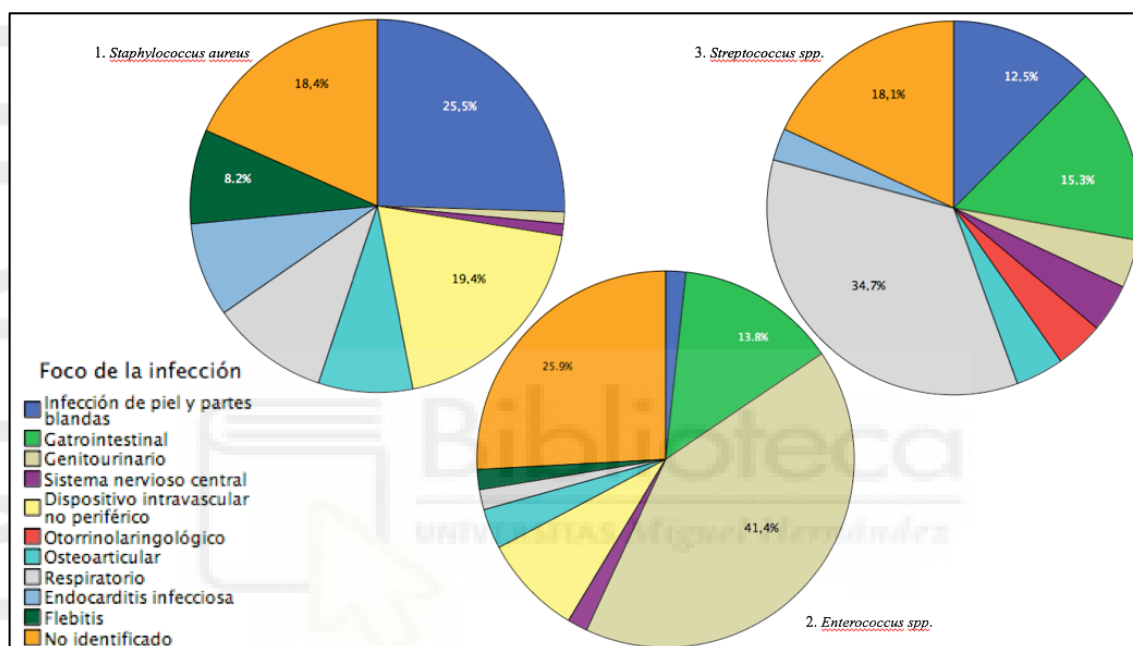
\*\*SOFA $\geq 2$

\*\*\*Incluye marcapasos, endoprótesis, material de osteosíntesis, derivación ventricular.

\*\*\*\*Antibioterapia ajustada tras antibiograma

En cuanto a las variables clínicas de la bacteriemia, se recogieron (Tabla 1) los siguientes factores asociados con peor pronóstico así como la presencia de tiritona, obteniendo lo siguiente: en el grupo de pacientes que presentaban BSI por *S. aureus*, el 79,59% (78/98) presentaban tiritona, el 23,47% (23/98) presentaban un Score de Pitt  $\geq 3$ , el 82,65% (81/98) presentaban criterios de sepsis según escala SOFA, y el 14,29% (12/98) presentaron shock séptico. Únicamente se observaron diferencias entre los grupos en la presencia de tiritona ( $p < 0,001$ ) advirtiéndose en el 13,79% (8/58) de los pacientes con BSI por *Enterococcus spp.* y en el 43,06% (31/72) del grupo de *Streptococcus spp.*

El 46,94% (46/98) de pacientes del grupo de *S. Aureus* y el 50,0% (29/58) de pacientes del grupo de *Enterococcus spp.* presentaban dispositivos externos, sondas o catéteres, frente al 16,67% (12/78) del grupo de *Streptococcus spp.* ( $p < 0,001$ ). El 25,5% de las infecciones por *S. aureus* presentaba un origen cutáneo, el 41,4% de las infecciones por *Enterococcus spp.* presentaba un foco genitourinario y el 34,7% de las infecciones por *Streptococcus spp.* presentaba un foco respiratorio, no hallándose foco en un 18,4% (18/98), 25,9% (15/58) y 18,1% (13/72) ( $p = 0,315$ ) respectivamente (Gráfica 1).



Gráfica 1. Foco de la infección por microorganismo.

Encontramos diferencias entre los grupos (Tabla 1) en cuanto a antibioterapia empírica correcta ( $p = 0,003$ ) [S.A.: 94%(93/98); Ent.: 82,76%(48/58); Str.: 91,67%(66/72)] y en si se produjo una desescalada antibiótica ajustada a antibiograma o mantenimiento del antibiótico más adecuado una vez obtenido el antibiograma del microorganismo ( $p = 0,005$ ) [S.A.: 78,57%(77/98); Ent.: 55,17%(32/58); Str.: 69,44%(50/72)]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 15 días en los tres grupos ( $p = 0,266$ ), pero sí en la mortalidad global final ( $p = 0,026$ ) siendo ésta de 9,72% (7/72) en el grupo de *Streptococcus spp.* frente al 22,45% (22/98) y 27,59% (16/58) de los otros grupos (*S. aureus* y *Enterococcus spp.*, respectivamente). La presencia de endocarditis no mostró diferencias significativas en los tres grupos ( $p = 0,396$ ).

Al realizar el análisis en función de la variable resultado mortalidad, encontramos los siguientes resultados (Tabla 2). De los 228 pacientes incluidos, 45 fallecieron al final del seguimiento. Los fallecidos eran de mayor edad (mediana 75,0; RIC 66,5-83,0 vs. 66,0, RIC 52,0-75,0;  $p < 0,001$ ). El 48,89% (22/45) presentaban algún grado de inmunosupresión, en mayor porcentaje [OR3,313 (1,678-6,539)] con respecto a los pacientes curados, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). El índice de Charlson  $> 2$  fue una característica más frecuente observada [4,514 (1,820-11,198)] en los pacientes fallecidos, en un 86,67% (39/45) ( $p = 0,001$ ).

**Tabla 2. Características basales de la muestra en función de la evolución clínica (n=228).**

	Fallece (n=45)		Curación (n=183)		OR (IC95)	p-valor
Edad en años (mediana y RIC)	75,0	66,5-83,0	66,0	52,0-75,0	NA	<0,001
S. aureus*	22	48,89%	76	41,53%	1,347 (0,700-2,591)	0,372
Enterococcus*	16	35,56%	42	22,95%	1,852 (0,919-3,733)	0,082
Streptococcus*	7	15,56%	65	35,52%	0,334 (0,141-0,791)	0,010
Hombres	30	66,67%	118	64,48%	1,102(0,553-2,196)	0,783
Hemodiálisis	8	17,78%	30	16,39%	1,103 (0,467-2,602)	0,823
Hepatopatía	12	26,67%	30	16,39%	1,855 (0,860-3,997)	0,111
Diabetes	12	26,67%	50	27,32%	0,967 (0,463-2,020)	0,929
Inmunosupresión	22	48,89%	41	22,40%	3,313 (1,678-6,539)	<0,001
Charlson $> 2$	39	86,67%	108	59,02%	4,514 (1,820-11,198)	0,001
Tirítóna	18	40,00%	99	54,10%	0,552 (0,284-1,073)	0,077
Pitt $\geq 3$	22	48,89%	46	25,14%	2,807 (1,431-5,505)	0,002
Sepsis	42	93,33%	145	79,23%	3,669 (1,078-12,484)	0,027
Shock Séptico	13	28,89%	18	9,84%	3,634 (1,620-8,152)	0,001
Cardiopatía estructural	13	28,89%	43	23,50%	1,323 (0,638-2,744)	0,452
Valvulopatía	11	24,44%	27	14,75%	1,869 (0,846-4,132)	0,118
Sondas y catéteres	22	48,89%	65	35,52%	1,736 (0,899-3,354)	0,098
Endocarditis	6	13,33%	11	6,01%	2,406 (0,839-6,900)	0,094
Metástasis sépticas	4	8,89%	17	9,29%	0,953 (0,304-2,983)	1,000
Nosocomial	29	64,44%	76	41,53%	2,552 (1,296-5,024)	0,006
Tiempo positividad en horas (mediana y RIC)	12,0	7,5-15,5	12,0	9,0-16,0	NA	0,393
Bacteriemia persistente	5	11,11%	21	11,48%	1,815 (0,601-5,486)	0,285
Foco identificado	40	88,89%	138	75,41%	2,609 (0,971-7,012)	0,050
Antibiótico empírico correcto	38	84,44%	169	92,35%	0,675 (0,131-3,472)	0,636
Antibiótico ajustado	20	44,44%	139	75,96%	0,247 (0,121-0,504)	<0,001

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3).

\*Análisis realizado por microorganismo frente a los otros dos. El resultados p-valor para la comparación global fue de 0,026.

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas (Tabla 2) con la mortalidad en un Score de Pitt  $\geq 3$  [2,807 (1,431-5,505);  $p = 0,002$ ], en la presencia de datos de sepsis [3,669 (1,078-12,484);  $p = 0,027$ ] y en la situación de shock séptico durante el episodio de bacteriemia inicial [3,634 (1,620-8,152);  $p = 0,001$ ], así como en el origen nosocomial de la bacteriemia [2,552 (1,296-5,024);  $p = 0,006$ ] y la antibioterapia ajustada a antibiograma [0,247 (0,121-0,504);  $p < 0,001$ ], esta vez, como factor protector. El resto de variables, incluido el TTP ( $p = 0,393$ ) no mostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad. El porcentaje de antibioterapia empírica correcta fue elevado tanto en los que fallecen como en los que se curan, 84,44% y 92,35% respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,636$ ).



La distribución diferencial de los microorganismos en los pacientes fallecidos y curados fue significativa de manera global ( $p=0,026$ ), siendo menor en aquellos pacientes con BSI por *Streptococcus spp.* [OR 0,334 (0,141-0,791),  $p=0,010$ ], no obstante resultando no significativa al comparar los otros dos microorganismos con éste de manera individual: *S. aureus* presentaba una OR 1,347 (0,700-2,591) y *Enterococcus spp.* una OR de 1,852 (0,919-3,733); con una significación de  $p=0,372$  y  $p=0,082$  respectivamente.

Decidimos recoger todas aquellas variables o factores asociados con mortalidad de manera significativa en el análisis previo (microorganismo, inmunosupresión, Índice de Charlson $>2$ , Score de Pitt $\geq 3$ , presencia de datos de sepsis, shock séptico, origen nosocomial, antibioterapia no ajustada a antibiograma y edad) y realizar un modelo de regresión logística que pudiese esclarecer si se comportaban como factores independientes de mortalidad o bien existían factores de confusión. Se decidió incluir el tiempo de positivización y la presencia de foco identificado, inicialmente, por si una posible significación se hubiese visto oculta (Tabla 3). Tras el análisis ajustado obtenemos los siguientes resultados: el modelo predice el comportamiento de la variable dependiente (Prueba de Hosmer y Lemeshow,  $p>0,05$ ), si bien sólo explica entre un 25,3% y un 40,3% de las interacciones (Pruebas de Cox y Snell y prueba de Nagelkerke respectivamente).

**Tabla 3. Factores asociados a mortalidad. Regresión logística.**

	p-valor	OR	I.C. 95%
Streptococcus	0,351		
S. aureus	0,355	1,854	0,501-6,865
Enterococcus	0,149	2,727	0,699-10,645
Inmunosupresión	<b>0,013</b>	3,330	1,286-8,627
Charlson $>2$	0,138	2,473	0,746-8,193
Pitt $\geq 3$	0,138	1,980	0,803-4,879
No sepsis	0,227		
Sepsis	0,186	2,601	0,631-10,720
Shock séptico	0,085	4,555	0,812-25,560
Nosocomial	0,172	1,975	0,744-5,242
Foco identificado	0,076	2,872	0,894-9,225
Antibioterapia no ajustada a	<b>0,002</b>	4,069	1,651-10,024
Edad	<b>0,015</b>	1,048	1,009-1,088
Tiempo de positivización	0,274	1,020	0,984-1,058

Demostraron asociación significativa de manera independiente con mortalidad (Tabla 3) la presencia de inmunosupresión [OR 3,330; IC95(1,286-8,627);  $p=0,013$ ], la antibioterapia no ajustada a antibiograma [OR 4,069; IC95(1,651-10,024);  $p=0,002$ ] y la

edad [OR 1,048; IC95(1,009-1,088); p=0,015], interpretando la antibioterapia ajustada a antibiograma como factor protector [OR 0,247; IC95(0,102-0,599); p=0,002].

Para analizar los factores relacionados con la presencia de endocarditis infecciosa, realizamos nuevamente un análisis descriptivo de nuestros factores en función de dicha variable resultado (Tabla 4). De los 228 pacientes incluidos, el 7,45% presentaron endocarditis (17/228). La distribución de microorganismos en los dos grupos fue similar (p=0,396). No hubo diferencias en las medianas de edad de los pacientes con y sin endocarditis (p=0,378).

Tabla 4. Características basales de la muestra en función de la presencia de endocarditis (n=228).

	Endocarditis (n=17)		Sin endocarditis (n=211)		OR (IC95)	p-valor
Edad en años (mediana y RIC)	72,0	61,5-78,5	68,0	53,0-79,0	NA	0,378
S.aureus*	9	52,94%	89	42,18%	1,542 (0,573-4,154)	0,389
Enterococcus*	2	11,76%	56	26,54%	0,369 (0,082-1,665)	0,251
Streptococcus*	6	35,29%	66	31,28%	1,198 (0,425-3,378)	0,732
Hombres	11	64,71%	137	64,93%	0,990 (0,352-2,785)	0,985
Hemodiálisis	2	11,76%	36	17,06%	0,648 (0,142-2,959)	0,745
Hepatopatía	4	23,53%	38	18,01%	1,401 (0,433-4,533)	0,526
Diabetes	2	11,76%	60	28,44%	0,336 (0,074-1,512)	0,166
Inmunosupresión	7	41,18%	56	26,54%	1,938 (0,704-5,336)	0,257
Charlson>2	14	82,35%	133	63,03%	2,737 (0,763-9,823)	0,109
Tirítóna	11	64,71%	106	50,24%	1,781 (0,635-4,995)	0,267
Pitt≥3	6	35,29%	62	29,38%	1,293 (0,458-3,652)	0,627
Sepsis	14	82,35%	173	81,99%	1,025 (0,281-3,744)	1,000
Shock Séptico	3	17,65%	28	13,27%	1,370 (0,370-5,072)	0,712
Cardiopatía estructural	11	64,71%	45	21,33%	6,736 (2,372-19,285)	<0,001
Valvulopatía	11	64,71%	27	12,80%	12,494 (4,270-36,556)	<0,001
Sóndas y catéteres	4	23,53%	83	39,34%	0,475 (0,150-1,505)	0,197
Metástasis sépticas	10	58,82%	11	5,21%	25,974 (8,301-81,277)	<0,001
Nosocomial	3	17,65%	102	48,34%	0,229 (0,064-0,820)	0,015
Tiempo positivización en horas (mediana y RIC)	9,0	7,5-13,0	12,0	9,0-16,0	NA	0,035
Bacteriemia persistente	8	47,06%	18	8,53%	11,822 (3,487-40,083)	<0,001
Foco identificado	14	82,35%	164	77,73%	1,337 (0,369-4,851)	1,000
Antibiótico empírico correcto	17	100,00%	190	90,05%	NA**	1,000
Antibiótico ajustado	15	88,24%	144	68,25%	2,865 (0,634-12,938)	0,250
Mortalidad a 15d	2	11,76%	21	9,95%	1,206 (0,258-5,642)	0,684
Mortalidad global	6	35,29%	39	18,48%	2,406 (0,839-6,900)	0,112

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuantílico (Q1-Q3).

\*Análisis realizado por microorganismo frente a los otros dos. El resultados p-valor para la comparación global fue de 0,396.

\*\*OR no calculable por antibioterapia correcta en el 100%

Demostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de EI la cardiopatía estructural [OR 6,736 (2,372-19,285); p<0,001], la presencia de valvulopatía previa [OR 12,494 (4,270-36,556); p<0,001], la presencia de metástasis sépticas [OR 25,974 (8,301-81,277); p<0,001], la bacteriemia persistente [OR 11,822 (3,487-40,083); p<0,001] y el tiempo de positivización de hemocultivos (p=0,035). El origen nosocomial de la bacteriemia paradójicamente se observó como factor protector frente a EI [OR 0,229 (0,064-0,820); p=0,015].

Nuevamente se realizó una regresión logística con las variables que habían demostrado una asociación significativa en el análisis bivalente (Tabla 5). Se incluyó la edad en caso de que una posible significación se hubiese visto oculta. Tras el análisis ajustado



obtenemos los siguientes resultados: el modelo predice el comportamiento de la variable dependiente (Prueba de Hosmer y Lemeshow,  $p>0.05$ ), si bien sólo explica entre un 24,6% y un 39,0% de las interacciones (Pruebas de Cox y Snell y prueba de Nagelkerke respectivamente). Mantuvieron asociación estadísticamente significativa la presencia de metástasis sépticas [OR 7,132; IC95(1,137-44,738);  $p=0,036$ ], la bacteriemia persistente [OR 9,539; IC95(1,325-68,678);  $p=0,025$ ] y el tiempo de positivización de hemocultivos, en este caso, un mayor tiempo hasta la positivización actuaría como factor protector de EI [OR 0,786; IC95(0,628-0,984),  $p=0,036$ ]. Comprobamos que el origen nosocomial es un factor de confusión, ya que las diferencias halladas tras el ajuste no son estadísticamente significativas.

**Tabla 5. Factores asociados a endocarditis. Regresión logística.**

	p-valor	OR	LC. 95%
Cardiopatía estructural	0,945	0,883	0,026-30,166
Valvulopatía	0,208	9,091	0,293-282,405
Metástasis sépticas	<b>0,036</b>	7,132	1,137-44,738
Nosocomial	0,156	0,246	0,035-1,706
Bacteriemia persistente	<b>0,025</b>	9,539	1,325-68,678
Tiempo de positivización	<b>0,036</b>	0,786	0,628-0,984
Edad	0,946	1,002	0,945-1,063

Se ha representado de manera gráfica la diferencia del porcentaje de EI por microorganismo en función del TTP en horas en el Gráfico 2.

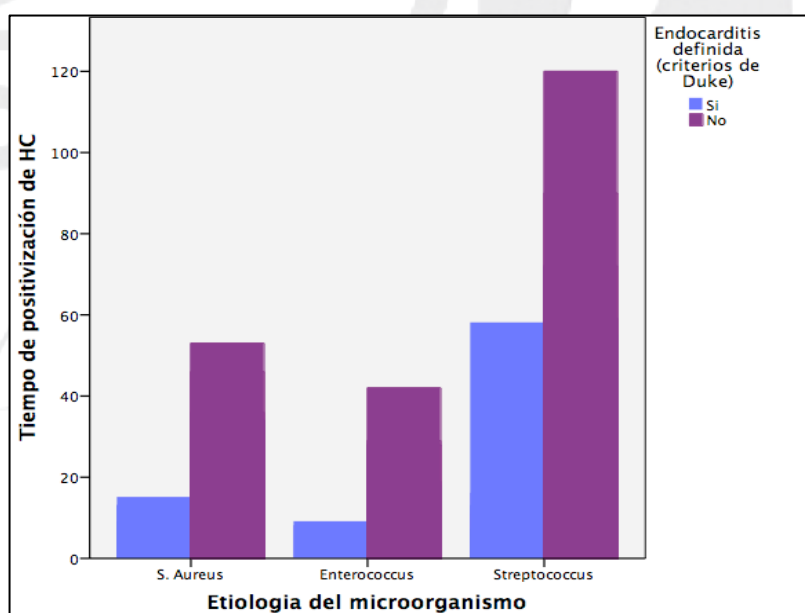


Gráfico 2. Porcentaje de casos de EI en función del TTP (horas) para cada microorganismo.

Se realizó un análisis de mortalidad, teniendo en cuenta los resultados previos de la Tabla 2 donde hallamos el microorganismo como factor de riesgo mortalidad global en el análisis inicial, aunque no en la regresión logística, con el fin de comprobar si estas diferencias sí se advierten al observar los cambios a lo largo del tiempo. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia a 30 (Gráfico 3) y 60 días (Gráfico 4), siendo sus resultados prácticamente superponibles. Para la simplificación de la interpretación de éstas, aportamos la curva de mortalidad complementaria.

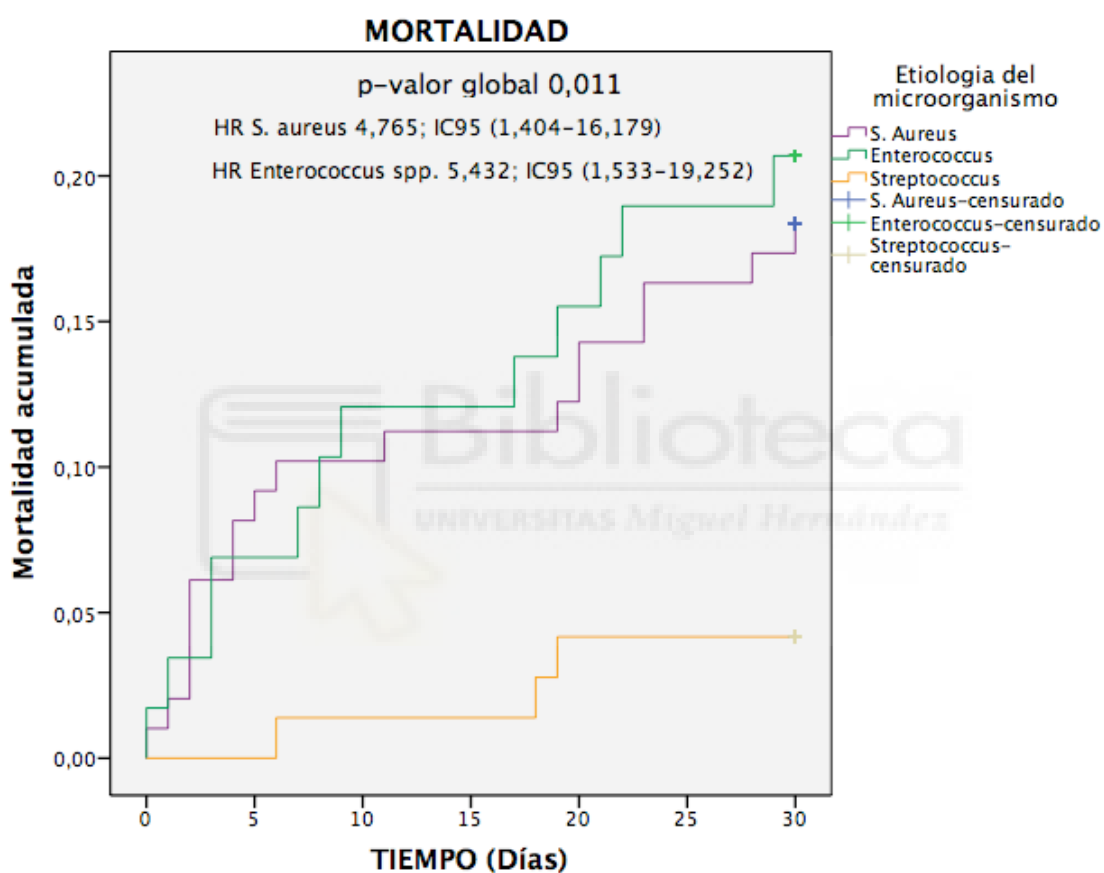


Gráfico 3. Curva K-M de mortalidad a 30 días en función del microorganismo causante de la bacteriemia.

Miguel Hernández

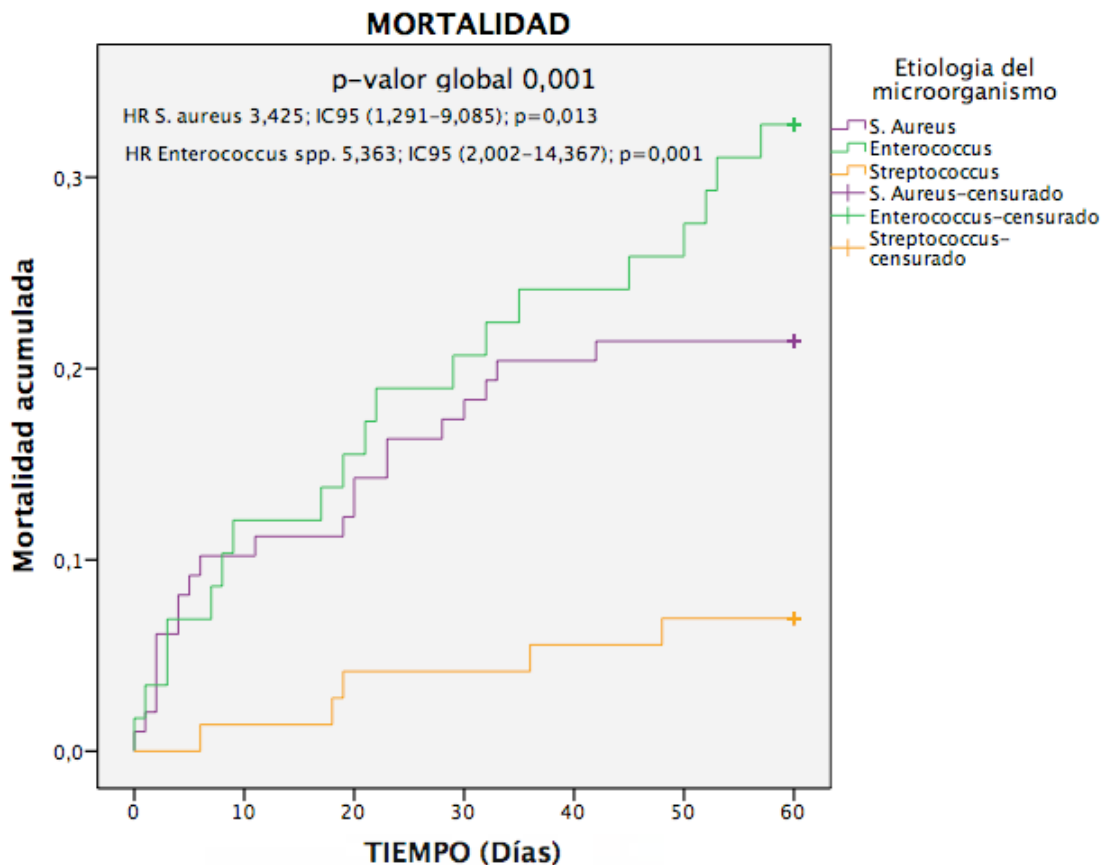


Gráfico 4. Curva K-M de mortalidad a 60 días en función del microorganismo causante de la bacteriemia.

Una vez establecidas las variables que suponen un factor de riesgo independiente para mortalidad global (Tabla 3) se decide analizar mediante regresión de Cox la mortalidad a 30 y 60 días. Vemos como la edad ( $p=0,003$ ), el no ajustar antibioterapia según antibiograma ( $p<0,001$ ) y la inmunosupresión ( $p<0,001$ ) mantienen significación estadística en su asociación con la mortalidad. Las diferencias de mortalidad entre microorganismos conservan un p-valor global de 0,004 en el análisis ajustado, no presentando significación estadística al comparar individualmente *S. aureus* o *Enterococcus spp.* con los otros dos microorganismos respectivamente (*S. aureus*  $p=0,043$ ; *Enterococcus spp.*  $p=0,115$ ). Estos resultados son superponibles en el análisis a 30 y a 60 días.

Se decide analizar por último la mortalidad a 30 (Gráfico 5) y 60 días (Gráfico 6) del grupo de *S. aureus* y *Enterococcus spp.* frente a *Streptococcus spp.* ajustado nuevamente por las mismas variables que resultaron significativas en la Tabla 3. Hallamos que presentar una bacteriemia por el grupo de *S. aureus* y *Enterococcus spp.* se establece como factor de riesgo de mortalidad, de manera independiente, con un HR de 3,826 (30

días) y de 2,863 (60 días), respectivamente, obteniendo significación estadística en este análisis con modelo de riesgos proporcionales.

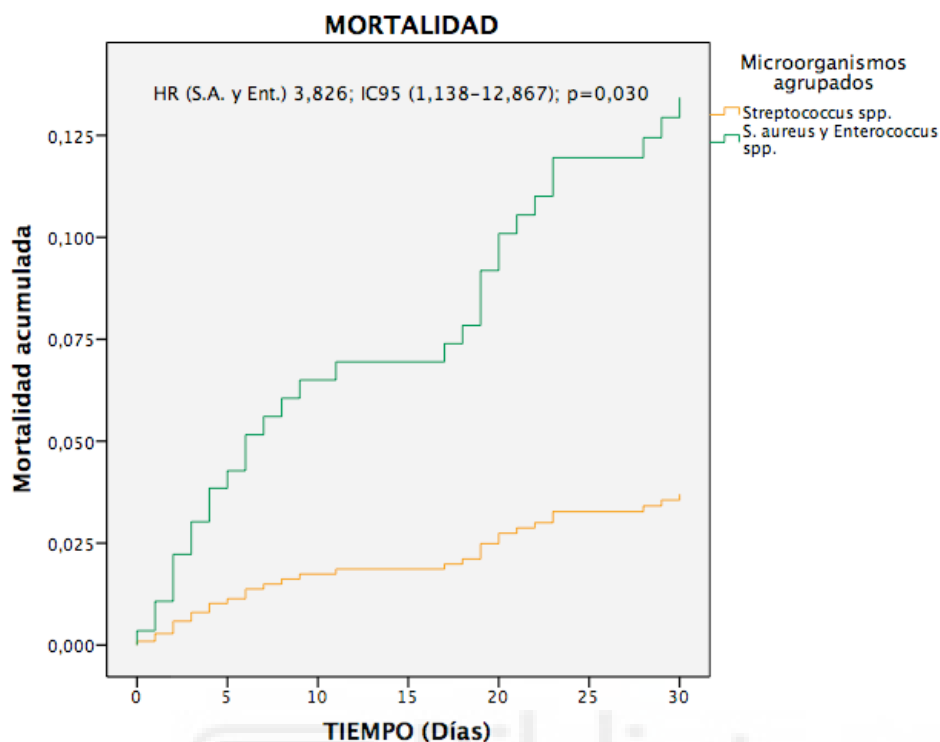


Gráfico 5. Curva de mortalidad a 30 días para el grupo Enterococcus spp. y S. aureus frente a Streptococcus spp., ajustada por resto de variables independientemente relacionadas con mortalidad.

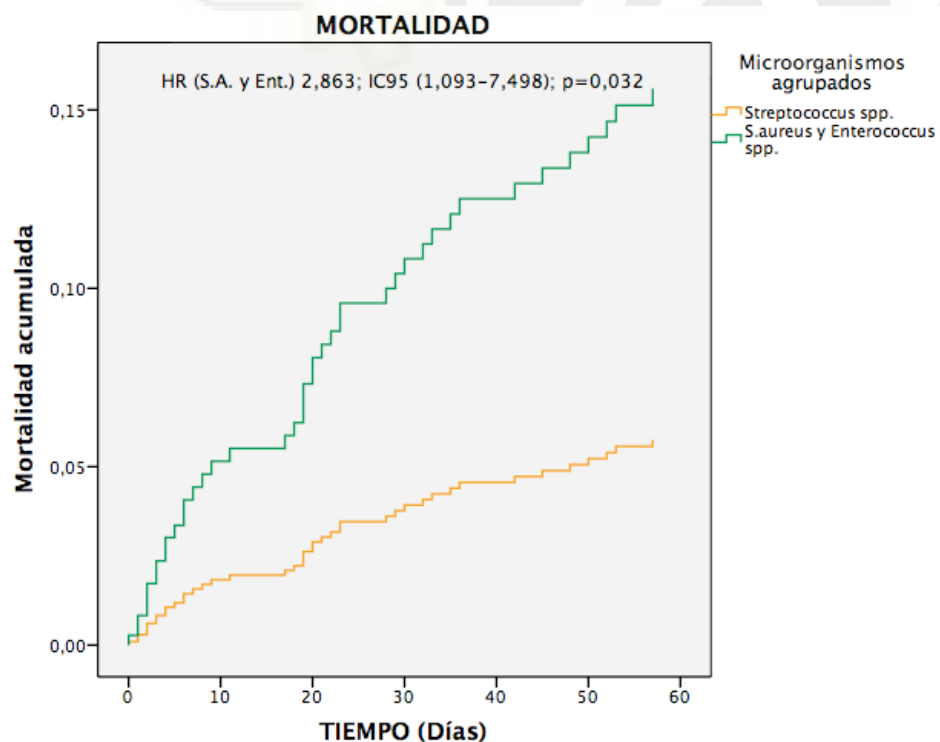


Gráfico 6. Curva de mortalidad a 60 días para el grupo Enterococcus spp. y S. aureus frente a Streptococcus spp., ajustada por resto de variables independientemente relacionadas con mortalidad.

## ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS:

Nuestra serie es una muestra tomada de la práctica clínica diaria de las BSI por los microorganismos gram positivos más frecuentemente causantes de bacteriemia clínicamente significativa. Hallamos que el microorganismo con mayor prevalencia en la etiología de las BSI fue *S. aureus* (42,98% en 21 meses), siguiendo la misma dinámica epidemiológica actual que otras series actuales mencionadas, tanto en el caso de las bacteriemias nosocomiales<sup>6,10-11</sup>, como comunitarias<sup>6</sup>, en oposición a series antiguas<sup>2</sup>. En el caso del estudio ENVIN<sup>9</sup>, por tratarse de un estudio realizado en el ámbito de los cuidados intensivos puede verse alterada la epidemiología con respecto a nuestros datos, obtenidos sin atender al lugar de origen o desarrollo de la bacteriemia, encontrándose una mayor incidencia de BSI por *Enterococcus spp.*

Se ha propuesto la mayor edad de los pacientes con bacteriemia como uno de los posibles justificantes del aumento de prevalencia de *S. Aureus*<sup>25</sup>, infección habitualmente relacionada con la presencia de accesos venosos o contacto hospitalario, sin embargo, en nuestra serie no vemos diferencias en las medianas de edad de los grupos. Creemos que posiblemente no se trate sólo de la edad, sino del aumento de la prevalencia de pacientes pluripatológicos asociada al aumento de esperanza de vida generada por los avances en la medicina actual, siendo estos pacientes con frecuentación habitual de los servicios de salud y con mayor tasa de accesos venosos frente a población sana. Muestra de ello encontramos en nuestra serie que la mayoría (56,12%) de aislamientos de *S. aureus* se dio en el ámbito de la nosocomialidad. De la misma manera, el aumento de infecciones nosocomiales explicaría el incremento global de la prevalencia de BSI por *Enterococcus spp.*, en nuestra serie alcanzando hasta el 75,86% de los aislamientos de dicho microorganismo.

Otra posibilidad de incremento de infecciones causadas por *S. Aureus* podría ser el uso abusivo de quinolonas como ciprofloxacino o levofloxacino en el tratamiento de múltiples infecciones habituales, pudiendo causar a la larga una selección de microorganismos gram positivos como *Staphylococcus spp.*, especialmente aquellos con mecanismos de resistencia como la presencia de PBP2A, extrapolable ésta a la mayoría de antibióticos de primera línea habitualmente usados para el tratamiento de dichas infecciones. De ello derivamos que una posible causa del aumento observado de aislamiento de MRSA en la actualidad, contribuyendo a la totalidad de *S. Aureus* sea el

uso extendido y en muchas ocasiones inadecuado de los antimicrobianos, incluso los más habituales y de uso extendido. De la misma manera, el incremento de aislamientos de *Enterococcus spp.*, especialmente en el ámbito hospitalario podría relacionarse con el amplio uso de las cefalosporinas como antimicrobiano de elección en múltiples patologías de manejo hospitalario, siendo este microorganismo intrínsecamente resistente a ellas<sup>26</sup>.

Vemos en nuestra serie como el microorganismo más frecuente en los pacientes en hemodiálisis es *S. aureus*, en relación con la presencia de catéteres endovenosos, teniendo en cuenta las características diferenciales de este microorganismo, derivadas de la presencia de coagulasa y su presencia como flora habitual en piel. De esta manera, *Streptococcus spp.* es el microorganismo con menor presencia en los pacientes con dispositivos externos. Las metástasis sépticas también se observan en mayor porcentaje, de manera significativa en las BSI causadas por *S. aureus*, posiblemente por la misma razón.

Se ha objetivado en nuestros pacientes con BSI por *S. aureus* una mayor presencia de tiritona (78,59%) motivada por una elevada presencia de factores de virulencia como la producción de toxinas, por ejemplo la leucotoxina y la toxina pirogénica<sup>27-28</sup>, superior en este microorganismo. Si bien los estreptococos del grupo A también producen numerosos factores de virulencia, únicamente representan el 5,6% de las BSI por su género, justificando los hallazgos presentados.

En cuanto a la antibioterapia empírica observamos cómo *Enterococcus spp.* es el microorganismo con menores tasas de acierto, de manera significativa, probablemente por las características diferenciales de este microorganismo (resistencia intrínseca a cefalosporinas) o por el aumento de aislamientos de *E. faecium* (13,8% de los aislamientos de *Enterococcus spp.*)

En la mortalidad a 15 días no se advirtieron diferencias significativas, siendo habitualmente estudiada la mortalidad a 28 o 30 días<sup>25</sup>. Vemos como las curvas de Kaplan-Meier de *S. aureus* y *Enterococcus spp.* son prácticamente superponibles (Gráficos 3 y 4), causando la ausencia de significación al realizar la comparación individual de estos microorganismos con los otros dos. Por tanto, decidimos agrupar las bacteriemias por *S. aureus* y *Enterococcus spp.*, comparando la mortalidad a 30 y a 60



días con la de *Streptococcus spp.*, siendo menor en las BSI por *Streptococcus spp.* de manera estadísticamente significativa al realizar un análisis mediante regresión de Cox (Gráficos 5 y 6).

*Streptococcus spp.* es el microorganismo más frecuentemente aislado en BSI comunitaria, en pacientes con menor grado de inmunosupresión, sin dispositivos externos y que tradicionalmente no presenta mayor mortalidad con respecto a los comparadores, datos congruentes con los encontrados en series de BSI por *S. pneumoniae*<sup>29</sup>. Nuestra serie presenta un predominio de esta especie en la incidencia dentro del género (26,4%), describiéndose en trabajos previos mayor mortalidad del mismo<sup>30</sup>.

Cabe destacar el elevado porcentaje de antibioterapia empírica correcta (en global 90,8%) tanto en los que fallecen como en los que se curan. Esto podría ser explicado en nuestro caso por la existencia en el hospital de un programa de optimización de antibióticos (PROA) que lleva a cabo una supervisión de las bacteriemias por un equipo de microbiólogos y clínicos que actúan con programas educativos desde el momento de la identificación de crecimiento en los frascos de como lo que se ha descrito por Pasquau et al. (2016)<sup>31</sup>, dentro de las mejoras que aportan los programas PROA. En la regresión logística realizada con los factores asociados con mortalidad vimos como la presencia de inmunosupresión, la antibioterapia no ajustada a antibiograma y la edad eran factores independientemente asociada a la misma.

Se quiere poner de manifiesto es la importancia no solamente de una antibioterapia empírica correcta acorde a las guías de práctica clínica actuales, sino a la importancia de un correcto ajuste antibiótico, desescalando, manteniendo o adecuando al mejor antimicrobiano disponible (acorde con el foco de la infección, características del paciente, perfil de sensibilidad del microorganismo o el mejor perfil PK/PD), con mayores tasas de éxito y menor riesgo de generación de multirresistencias. En nuestro hospital este papel corresponde nuevamente al servicio de Enfermedades Infecciosas mediante el programa PROA, garantizando su correcto funcionamiento mediante una constante comunicación con el laboratorio de microbiología y con los médicos a cargo del paciente, así como en el seguimiento de los pacientes con bacteriemia, por la complejidad y riesgo que implican. Nos gustaría resaltar la importancia de dichos programas y servicios, en la medicina actual y en nuestros hospitales, no siempre

presentes debido a múltiples causas, pero que demuestran una vez más su eficiencia. Limitaciones a lo expuesto que pudieran contribuir a la mortalidad y relacionarse con la antibioterapia podrían derivarse de la ausencia de recogida del tiempo de inicio de una terapia activa, ausente de la misma manera en la mayoría de trabajos, debido a la complejidad de su anotación y revisión.

El TTP en nuestra serie no se ha visto relacionado de manera independiente con la mortalidad global, asociación valorada previamente en trabajos previos (Sowden, Anstey and Faddy, 2008; Hsu, Huang, Hsu and Liao, 2014)<sup>17,19</sup>. No obstante en nuestro caso no se ha individualizado el análisis para distintos períodos temporales, ni se ha recogido si el hemocultivo se extrajo de catéter central, teniendo habitualmente TTP más cortos sin implicación de mayor mortalidad en estudios previos<sup>32</sup>, pudiendo esto causar alteraciones en la valoración.

La endocarditis infecciosa es una enfermedad de presentación y diagnóstico complejos, siendo causa a pesar de los avances diagnóstico-terapéuticos de una elevada morbimortalidad<sup>33</sup>. En nuestros resultados se describe que el menor tiempo para la positivización del hemocultivo se ha asociado con mayor probabilidad de desarrollar endocarditis. No existen datos concluyentes sobre el tiempo de positivización y la presencia de endocarditis ya que hay poca evidencia al respecto. En el trabajo de Al-Juaid et al.(2012)<sup>16</sup> se valora como predictor independiente de presencia de infección endovascular y en el de Siméon et al.(2018)<sup>21</sup> como predictor independiente de EI.

Según nuestros resultados un menor tiempo de positivización debe ser un dato a tener en cuenta en la sospecha inicial de endocarditis infecciosa, implicando una actitud diagnóstico-terapéutica en consecuencia. Se ha descrito en la literatura la relación de un tiempo corto TTP y la presencia de bacteriemia complicada<sup>34</sup> o relacionado con un elevado inóculo<sup>15</sup>. Se podría hipotetizar la posible relación directa entre un corto TTP y por tanto un elevado inóculo bacteriano como factor de riesgo de EI, teniendo en cuenta que a mayor concentración microbiana, especialmente en el caso de los gram positivos por sus características específicas como la presencia de adhesinas y coagulasa, se pueden favorecer las posibilidades de implantación del microorganismo en la válvula cardíaca y en el tejido endocárdico. En nuestro caso no hemos podido, debido la limitada muestra disponible, realizar los cálculos en función del período temporal (mayor riesgo de EI en los pacientes con TTP < 10 h y > 18h) como plantean Siméon et

al.(2018)<sup>21</sup>, dado que nuestros pacientes con EI presentan una mediana de TTP de 9 horas con un máximo de 13 horas, no presentando ninguno de nuestros pacientes un TTP > de 18 horas.

Son necesarios por tanto estudios con mayor tamaño muestral para confirmar los hallazgos de nuestro trabajo y las series mencionadas<sup>16,21</sup>, pudiendo de confirmarse estos hallazgos llegarse a validar el TTP como factor predictor independiente de EI, o incluso como un factor predictor más asociado a los criterios de Duke.

En cuanto al resto de factores predictores de EI en nuestra serie observamos una relación directa entre la presencia de metástasis sépticas y de bacteriemia persistente, datos clínicos y microbiológicos ya conocidos como predictores al ser parte de los criterios diagnósticos de Duke; pero ambas a un nivel superior e independiente que por ejemplo la presencia de cardiopatía y de valvulopatía. Es posible que por tratarse los primeros de características propias de la bacteriemia y sus complicaciones, siendo los segundos un factor predisponente propio del huésped, aunque deban ser todos tenidos en cuenta a la hora de realizar una sospecha diagnóstica y un esfuerzo terapéutico adecuado, los factores relacionados con la bacteriemia actual deban tener un mayor peso a la hora de valorarse como predictores. La presencia de complicaciones sépticas a distancia ya la valoran estudios como el de Nunes et al.(2018)<sup>35</sup> y la bacteriemia persistente en estudios como el de Cresti et al.(2017)<sup>36</sup> como predictores independientes de mortalidad.

#### CONCLUSIONES:

En concordancia con los estudios actuales, el microorganismo más frecuente dentro del grupo de gram positivos analizados (*S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) fue *S. aureus*. La mortalidad por *Streptococcus spp.* resultó significativamente menor a la de los otros dos microorganismos. No se evidenció relación directa entre el TTP y la mortalidad global. Se evidencia una relación directa e independiente entre los TTP cortos y la presencia de endocarditis, teniendo implicaciones directas su valor en el esfuerzo diagnóstico y terapéutico de esta entidad, siendo necesarios futuros estudios en esta dirección con el fin de validar estos hallazgos.

## APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:

Nuestra serie es una muestra tomada de la práctica clínica diaria de un hospital universitario del sur de España, sirviendo como espejo de la epidemiología actual de las bacteriemias por *S. aureus*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.* Además, se evidencia el TTP como una herramienta asequible y de gran utilidad, implicando un esfuerzo diagnóstico y terapéutico en cuanto a la presencia de endocarditis infecciosa.

UNIVERSITAS



*Miguel Hernández*

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117(24):3118-3125.
2. Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. Hemocultivos 2003. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Ed. Cercenado E, Cantón R. 2003. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia>
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
4. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: Evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (USA)* 2008;87(4):234-249.
5. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1431-39.
6. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler Jr. VG, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: A multicenter cohort study. *PLoS ONE* 2014;9(3)
7. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, 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;34:114.
8. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: A multicenter cohort study. *J Infect.* 2011;62(2):130-135.
9. Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. En: *Guías clínicas. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Ed. Aguado, JM; Fortún, J. 2006. Disponible en: [https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimcGuiaClinica4\\_2006\\_Bacteriemia.pdf](https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimcGuiaClinica4_2006_Bacteriemia.pdf)

10. EPINE. Salud Pública e Higiene Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva; 2012.
11. ENVIN-HELICS. Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas Estudio Nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicio de Medicina Intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva; 2017.
12. Pujol M, Limon E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas de vigilancia. *Enferm Infc Microbiol Clin*. 2013;31(2):108- 13
13. Lanz JF, Martínez PM, López LE, Retamar P, Rodríguez R et al. y Grupo REIPI/GEIH-SEIMC/SAEI Probac. Análisis preliminar de características epidemiológicas y clínicas de las bacteriemias en España. Cohorte nacional PRO-BAC. *Enferm Infc Microbiol Clin*. 2018;35(Ed.Especial congreso 1): 51-52.
14. Bayer AS, Scheld WM. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5th ed, Vol 1. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:857–902.
15. Haim-Cohen Y, Vellozi EM, Rubin LG. Initial concentration of *Staphylococcus epidermidis* in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 898–901.
16. Al-Juaid A, Walkty A, Embil J, Crockett M, Karlowsky J. Differential time to positivity: vascular catheter drawn cultures for the determination of catheter-related bloodstream infection. *Scand J Infect Dis* 2012;44(10):721–5.
17. Sowden D, Anstey C, Faddy M. Blood culture time to positivity as a predictor of mortality in community acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect*. 2008;56(4):295–6.
18. Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: association with 30-day mortality. *J Infect* 2010;61(3):197–204.
19. Hsu M-S, Huang Y-T, Hsu H-S, Liao C-H. Sequential time to positivity of blood cultures can be a predictor of prognosis of patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2014 ;20(9):892–8.
20. Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakih MG, Sharma M, et al. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):594–8.
21. Siméon S, Moing VL, Tubiana S, Duval X, Fournier D, Lavigne JP, Erpelding ML, Gustave CA, Desage S, Chirouze C, Vandenesch F, Tattevin P; VIRSTA/AEPEI Study



- Group. Time to blood culture positivity: an independent predictor of infective endocarditis and mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jul 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30036664.
22. Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC) [Internet]. Publicado el 8 de mayo de 2012. Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI). [Consultado el 1 de julio de 2018]. Disponible en: <https://samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci.html>
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-383
24. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(12): 1234-1240
25. Lyytikäinen O, Ruotsalainen E, Järvinen A, Valtonen V, Ruutu P. Trends and outcome of nosocomial and community-acquired bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* in Finland, 1995-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(6):399-404.
26. Cercenado E. *Enterococcus*: phenotype and genotype resistance and epidemiology in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29 Supl 5:59-65
27. He C, Xu S, Zhao H, Hu F, Xu X, Jin S, Yang H, Gong F, Liu Q. Leukotoxin and pyrogenic toxin Superantigen gene backgrounds in bloodstream and wound *Staphylococcus aureus* isolates from eastern region of China. *BMC Infect Dis*. 2018 Aug 13;18(1):395
28. Zecconi A, Scali F. *Staphylococcus aureus* virulence factors in evasion from immune defenses in human and animal diseases. *Immunol Lett*. 2013 Feb;150(1-2):12-22.
29. Christensen, JS; Jensen, TG; Kolmos, HJ; Pedersen, C; Lassen, A. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: sepsis and other risk factors for 30-day mortality -a hospital-based cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31:2719–2725.
30. Shelburne S, Tarrand J, Rolston K. Review of streptococcal bloodstream infections at a comprehensive cancer care center, 2000-2011. *J Infection*. 2013 Feb. 66(2): 136-142.

31. Pasquau J, Sadyrbaeva S, E. De Jesús S, Hidalgo-Tenorio C. El papel de los programas de optimización de la antibioterapia (PROA) en el control de las resistencias bacterianas. Rev Esp Quimioter. 2016;29(Suppl. 1): 47-51.
32. Hageman, JC, Liedtke, LA, Sunenshine, RH et al. Management of persistent bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a survey of infectious diseases consultants. Clin Infect Dis. 2006; 43: 42–45
33. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. Lancet 2016; 387:882-93
34. Fernández-Cruz A, Marín M, Kestler M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. The value of combining blood culture and SeptiFast data for predicting complicated bloodstream infections caused by Gram-positive bacteria or *Candida* species. J Clin Microbiol. 2013 Apr;51(4):1130-6.
35. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia NPA, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. International Journal of Infectious Diseases. 2018 Mar;68:102-107.
36. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, D'Aiello I, Picchi A, De Sensi F, Habib G. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Feb;7(1):27-35.

Miguel Hernández

## ANEXOS:

<p><b>Criterios mayores:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) <b>Hemocultivo positivo para EI:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– Microorganismos típicos consistentes con EI de 2 cultivos separados: Streptococcus grupo viridans (a), Streptococcus bovis (a), grupo HACEK (b), Staphylococcus aureus; o enterococo adquirido de la comunidad en ausencia de un foco primario; o</li><li>– Microorganismos consistentes con EI de hemocultivos persistentemente positivos definido como: al menos 2 hemocultivos positivos de muestras tomadas al menos con 12 horas de separación; o 3 o la mayoría si son más de 4 hemocultivos separados (con primera y última muestra tomada con al menos 1 hora de separación)</li><li>– Hemocultivo simple positivo para Coxiella burnetii o antifase 1 IgG título de anticuerpos &gt;1:800</li></ul></li><li>2) <b>Evidencia de compromiso endocárdico:</b><ul style="list-style-type: none"><li>– Presencia de nuevo soplo regurgitante; o</li><li>– Ecocardiograma positivo para EI (ETE recomendado para pacientes con válvulas protésicas, considerado al menos “posible EI” por criterios clínicos, o EI complicada [absceso perivalvular]; ETT como primera prueba en otros pacientes) definido como: masa intracardiaca oscilante sobre válvula y aparato subvalvular, en el camino de jets regurgitantes, o sobre material implantado en ausencia de otra explicación anatómica alternativa; o absceso; o dehiscencia parcial nueva de válvula protésica; nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio en soplos preexistentes no es suficiente)</li></ul></li></ol> <p><b>Criterios menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Predisposición, condición cardíaca predisponente o uso de fármacos IV</li><li>– Fiebre, temperatura &gt; 38 °C</li><li>– Fenómenos vasculares, embolia de arteria mayor, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway</li><li>– Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide</li><li>– Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos pero que no reúnen lo necesario para criterio mayor, como se menciona antes, o evidencia serológica de infección activa con organismos consistentes con EI</li><li>– Criterio ecocardiográfico menor eliminado</li></ul> <p>(a) Streptococcus grupo viridans (o estreptococos orales): incluyen un grupo heterogéneo de especies: S. mitis, S. mutans, S. sanguinis, S. salivarius y S. anginosus (S. “milleri”). (b) Aggregatibacter aphrophilus (Haemophilus aphrophilus y H. paraphrophilus), Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Actinobacillus actinomycetemcomitans); Haemophilus parainfluenzae; Eikenella corrodens, especies de Cardiobacterium y Kingella kingae son los microorganismos que integran en la actualidad el grupo HACEK.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Gráfico 7. Criterios de Duke para diagnóstico de EI.

<p><b>Endocarditis infecciosa definitiva</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>A) Criterios patológicos:<ul style="list-style-type: none"><li>– Microorganismos demostrados por cultivos o examen histológico de una vegetación, una vegetación que embolizó, o un absceso intracardiaco; o</li><li>– Lesiones patológicas; vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestre endocarditis activa</li></ul></li><li>B) Criterios clínicos:<ul style="list-style-type: none"><li>– 2 criterios mayores; o</li><li>– 1 criterio mayor y 3 criterios menores; o</li><li>– 5 criterios menores</li></ul></li></ol> <p><b>Endocarditis infecciosa posible</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 criterio mayor y 1 criterio menor; o</li><li>– 3 criterios menores</li></ul> <p><b>Endocarditis infecciosa rechazada</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Firme alternativa diagnóstica que explique el cuadro; o</li><li>– Resolución del síndrome de EI con terapia antibiótica por 4 días; o</li><li>– Ausencia de evidencia patológica de EI en cirugía o autopsia, con antibióticos por 4 días; o</li><li>– No se encuentran criterios para considerar EI posible</li></ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Gráfica 8. Criterios de Duke modificados, para el diagnóstico de EI.