



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

Optimización del manejo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*
en pacientes adultos

Doctorando

Rein Willekens Morales

Directores

Benito Almirante Gragera

Mireia Puig Asensio

Tutor

Vicenç Falcó Ferrer

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

2022

A mi madre, a Asun y a mis niños: Max y Teo.

AGRADECIMIENTOS

Muchas cosas han ocurrido desde que comencé este viaje de la tesis doctoral. Me he mudado, casado, hipotecado e incluso he tenido tiempo, no sé cómo, de tener dos hijos maravillosos con mi compañera de vida. Súmale a todo esto una pandemia con más olas que el mar y parece increíble haber llegado hasta aquí de una pieza. Esto sería impensable si no fuera por la ayuda de muchas personas a los que intentaré agradecer en las siguientes líneas, aunque estoy seguro de que me quedaré corto.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores. Sin su espíritu crítico y su búsqueda incansable de la excelencia, esta tesis no sería la sombra de lo que es. A Benito Almirante, por su rigor científico y sobre todo por apoyarme y transmitirme su confianza y tranquilidad todos estos años. A Mireia, por enseñarme el camino de la investigación desde “parvulitos” y por su paciencia y apoyo incansable.

En segundo lugar, quiero dar las gracias a mi tutor, Vicenç Falcó. Es el principal culpable de que como residente de medicina interna me enamorara de la especialidad de enfermedades infecciosas. Quiero darle las gracias por su docencia y por mostrarme en el día a día, con su ejemplo, el médico que algún día me gustaría ser.

También quiero agradecer al servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vall d’Hebron. Desde el primer momento que llegué, la docencia, el apoyo y el cariño recibido de mis maestros, compañeros y amigos ha sido impagable. Por ello, aunque por motivos familiares tuve que tomar la decisión de separar nuestros caminos, siempre lo consideraré mi casa.

A Paula Suances, por su contribución inestimable a esta tesis.

A los compañeros del servicio de Microbiología, y especialmente a Nieves Larrosa y Juanjo González, por su labor indispensable y el apoyo recibido.

No puedo dejar pasar la oportunidad de dar las gracias a la educación pública. Sin las becas que he recibido desde bachillerato hasta finalizar mi licenciatura el camino habría sido mucho más duro.

Y por último, naturalmente, dar las gracias a mi familia. A mis padres por transmitirme la curiosidad científica y el amor por la lectura, las herramientas básicas de la educación. A mi madre y mis hermanos, por su apoyo y amor incondicional. A mis niños, Max y Teo, por llenarme de amor e ilusión y por ayudarme a poner las cosas importantes de la vida en su justa proporción. Y como no, a Asun, mi compañera y amante, sin su apoyo, comprensión y amor no estaría aquí y reflejar todo lo que me ha dado en unas frases es tarea imposible.

No puedo finalizar sin dar las gracias a Gauthier, mi amigo de infancia y hermano, que por desgracia ya no está con nosotros, aunque siempre seguirá en mi recuerdo.

ABREVIATURAS

BSA: bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

¹⁸F-FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa

TC: tomografía computarizada

ETE: ecocardiografía transesofágica

ETT: ecocardiografía transtorácica

RIC: rango intercuartílico

OR: *odds ratio*

IC: intervalo de confianza

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN.....	13
ABSTRACT.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Epidemiología de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	21
1.2 Aspectos clínicos de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	22
1.3 Evaluación diagnóstica de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	25
1.4 Tratamiento de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	27
1.5 Indicadores de calidad del manejo de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	32
1.6 Pronóstico de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	33
2. HIPÓTESIS.....	35
3. OBJETIVOS.....	39
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....	43
4.1 Métodos.....	45
4.2 Primer artículo: Early Oral Switch to Linezolid for Low-risk Patients With <i>Staphylococcus aureus</i> Bloodstream Infections: A Propensity-matched Cohort Study. Willekens R <i>et al.</i> Clin Infect Dis 2019.....	47
4.3 Segundo artículo: Mortality in <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia remains high despite adherence to quality indicators: secondary analysis of a prospective cohort study. Willekens R <i>et al.</i> J Infect 2021.....	55
5. RESULTADOS: RESUMEN GLOBAL.....	65
6. DISCUSIÓN: RESUMEN GLOBAL.....	71
7. CONCLUSIONES.....	83

8. LÍNEAS DE FUTURO.....	87
9. BIBLIOGRAFÍA.....	91
10. ANEXO: Impact of ¹⁸ F-FDG-PET/CT on the management of <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia: a retrospective observational study. Suanzes P, Willekens R, <i>et al.</i> Enferm Infecc Microbiol Clín 2022.....	111

RESUMEN

RESUMEN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) es la segunda causa de bacteriemia y presenta una elevada mortalidad. El objetivo de esta tesis doctoral es aportar información relevante que pueda contribuir a optimizar el manejo clínico de la BSA. Para ello, se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo donde se incluyeron todos los pacientes consecutivos diagnosticados de BSA en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) durante un periodo de cinco años (2013-2018). A partir de esta cohorte se han elaborado tres artículos que constituyen la parte investigadora de la presente tesis doctoral.

En el primer artículo se evaluó si en el subgrupo de pacientes con BSA de bajo riesgo para una evolución desfavorable, la secuenciación a linezolid oral entre el día 3 y 9 de tratamiento es una alternativa eficaz y segura al tratamiento parenteral recomendado por las guías de práctica clínica. Mediante emparejamiento por puntuaciones de propensión se incluyeron 45 pacientes en el grupo de linezolid y 90 pacientes en el grupo de tratamiento parenteral estándar. Al comparar ambos grupos no hubo diferencias significativas en la recidiva a los 90 días (2.2 % vs. 4.4 %; $p = 0.87$) ni en la mortalidad a los 30 días (2.2 % vs. 13.3 %; $p = 0.08$), pero sí en la estancia hospitalaria (mediana, 8 días vs. 19 días; $p < 0.01$). No se detectaron efectos adversos que obligaran a suspender el tratamiento con linezolid. Se concluyó que en pacientes seleccionados con BSA de bajo riesgo, la secuenciación precoz a linezolid oral podría ser una alternativa eficaz y segura que contribuiría a reducir la estancia hospitalaria.

En el segundo artículo se evaluó el cumplimiento de siete indicadores de calidad previamente publicados para el manejo clínico óptimo de la BSA y su asociación con la mortalidad. En los 441 pacientes con BSA incluidos, el cumplimiento con los indicadores de

calidad fue de al menos el 75 % en 361 pacientes (81.9 %). Noventa y cinco pacientes (21.5 %) murieron en los 30 días posteriores al hemocultivo inicial. Se identificaron como factores de riesgo de mortalidad: la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la bacteriemia persistente, la endocarditis y la bacteriemia de origen desconocido. Se concluyó que la mortalidad de los pacientes con BSA sigue siendo elevada incluso cumpliendo con los indicadores de calidad conocidos por lo que es necesario identificar factores adicionales modificables que permitan mejorar su pronóstico.

En el tercer artículo se evaluó la utilidad de la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucos/tomografía computarizada (¹⁸F-FDG-PET/TC) en la BSA. Se incluyeron los 39 pacientes con BSA estudiados con esta técnica, detectándose 30 focos de infección previamente desconocidos en 22 pacientes (56 %). En 19 pacientes (49 %) los resultados de la prueba conllevaron un cambio en el tratamiento antibiótico o en el manejo del foco de la bacteriemia. Se concluyó que, en pacientes seleccionados con BSA, la ¹⁸F-FDG-PET/TC podría identificar focos infecciosos no detectados previamente y ayudar a optimizar su manejo clínico.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus bacteremia (SAB) is the second cause of bacteremia and has a high mortality rate. The objective of this doctoral thesis is to provide relevant information that might help improve the clinical management of SAB. To this end, we carried out a prospective cohort study. We included all consecutive patients diagnosed with SAB at the Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) for five years (2013–2018). From this cohort, we elaborated three articles that constitute the research part of this doctoral thesis.

The first article evaluated whether in the subgroup of patients with SAB with a low-risk for an unfavorable outcome, switching to oral linezolid between days 3 and 9 of treatment is an effective and safe alternative to the clinical guidelines' recommended parenteral therapy. We included 45 patients in the linezolid group and 90 patients in the standard parenteral treatment group using propensity score matching. Between the patients in the linezolid group and the standard parenteral treatment group, there were no significant differences in 90-day relapse (2.2 % vs. 4.4 %; $p = 0.87$) or in 30-day mortality (2.2 % vs. 13.3 %; $p = 0.08$), but hospital discharge occurred earlier in the linezolid group (median, 8 days vs. 19 days; $p < 0.01$). No drug-related events leading to discontinuation were noted in the linezolid group. We concluded that an early oral switch to linezolid in selected patients with low-risk SAB might be a safe alternative to standard parenteral treatment while reducing significantly hospital stay.

In the second article, we evaluated the adherence to seven previously published quality indicators for the optimal clinical management of SAB and its association with mortality. In the 441 patients with SAB included in the study, compliance with the quality indicators was at least 75 % in 361 patients (81.9 %). Ninety-five patients (21.5 %) died within 30 days of

the initial blood culture. We identified the following risk factors for 30-day mortality: age, Charlson comorbidity index, persistent bacteremia, endocarditis, and bacteremia of unknown origin. We concluded that mortality in SAB remains high despite good adherence to previously published quality indicators and that future research should focus on additional modifiable factors to improve SAB-related mortality.

The third article evaluated the usefulness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG-PET/CT) in SAB. In the 39 patients with SAB who underwent ^{18}F -FDG-PET/CT, we detected 30 previously unknown foci of infection in 22 patients (56 %). In 19 patients (49 %), the results of the test led to a change in antibiotic therapy or the management of the source of infection. We concluded that in selected patients with SAB, ^{18}F -FDG-PET/CT might identify previously undetected infectious foci and help optimize clinical management.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología de la bacteriemia por *S. aureus*

Staphylococcus aureus es un microorganismo que coloniza aproximadamente al 30 % de la población humana [1]. En los países industrializados, la incidencia de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) es de entre 10 a 30 episodios por 100 000 personas-año y constituye una de las principales causas de bacteriemia tanto comunitaria como relacionada con la asistencia sanitaria [2,3].

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la mortalidad de la BSA sigue siendo muy elevada y se ha mantenido en meseta en las últimas 2 décadas, con una cifra estimada a los 30 días que oscila entre el 15 y el 31 % [3-11].

Mientras que la incidencia global de la BSA en los países industrializados no parece haber cambiado significativamente en estas últimas 2 décadas, la proporción de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) sí ha presentado cambios en este periodo. En este sentido, aunque la proporción de SARM varía significativamente entre diferentes regiones del mundo, se ha objetivado una tendencia a su disminución o al menos estabilización en la mayoría de ellas [3]. En Europa, se ha reportado una disminución de la proporción global de SARM del 19 al 15.5 % desde 2015 a 2019 [12]. Se postula que este cambio podría ser debido, al menos en parte, a una mejoría en las estrategias de control de la infección nosocomial.

1.2 Aspectos clínicos de la bacteriemia por *S. aureus*

La BSA constituye una entidad clínica heterogénea, que engloba tanto infecciones superficiales como profundas, con invasión concomitante del torrente sanguíneo, que a su vez condiciona un alto riesgo de complicaciones.

La BSA se puede clasificar en tres categorías según la adquisición: nosocomial, relacionada con la asistencia sanitaria y comunitaria [13]. A pesar de presentar características diferenciales, en general se considera que el pronóstico no varía significativamente según el modo de adquisición [14]. Entre las diferencias clínicas de la BSA según la adquisición cabe destacar que se ha descrito una mayor probabilidad de endocarditis en las BSA comunitarias [15].

La edad y las comorbilidades del paciente desempeñan un papel fundamental en el pronóstico de la BSA. En este sentido, la edad ha demostrado ser el predictor de mortalidad más importante y consistente. Sin embargo, otras comorbilidades como el alcoholismo, la inmunosupresión, la cirrosis, la insuficiencia cardíaca, la neoplasia maligna y la enfermedad renal crónica en hemodiálisis también se han relacionado de forma menos consistente con un incremento en la mortalidad por BSA [14]. De hecho, el índice de comorbilidad de Charlson, que agrupa muchas de las comorbilidades previamente mencionadas, también ha sido validado como predictor de mortalidad en pacientes con BSA [16].

Por otro lado, en la mayoría de los estudios —incluyendo dos metaanálisis— la bacteriemia por SARM se ha relacionado con una mayor mortalidad que la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) [14,17,18]. La causa de este aumento de mortalidad en la bacteriemia por SARM es probablemente multifactorial y se ha relacionado con factores de patogenicidad propios de la bacteria, una incidencia superior de

comorbilidades en los pacientes colonizados e infectados por SARM y una mayor probabilidad de recibir un tratamiento antibiótico inicial inadecuado [14].

El papel que juegan otros factores microbiológicos en la evolución clínica de los pacientes con BSA aún no ha quedado establecido [14,19-24]. Se ha investigado el subtipo del gen accesorio regulador (*agr*), la presencia de factores de adhesión o virulencia y el complejo clonal al que pertenece la cepa de *S. aureus*, pero la evaluación del impacto de estos factores en la mortalidad por BSA no ha sido concluyente.

Se han identificado múltiples focos como puerta de entrada de la BSA, siendo las más frecuentes las infecciones relacionadas con los catéteres vasculares, de piel y partes blandas, osteoarticulares y pleuropulmonares. Aunque en aproximadamente un 25 % de los casos no se logra identificar el foco de la bacteriemia [3], detectar el foco primario o los potenciales focos secundarios de la bacteriemia tiene importantes implicaciones pronósticas. Así, las cifras de mortalidad a los 30 días más elevadas se han descrito en caso de infecciones pulmonares (39-67 %), endocarditis (25-60 %) y bacteriemia de origen desconocido (22-48 %). En cambio, entre los focos con cifras de mortalidad más bajas, teniendo en consideración la variabilidad entre los diferentes estudios, se encuentran las infecciones relacionadas con los catéteres vasculares (4-33 %), las osteoarticulares (0-29 %), las de piel y partes blandas (15-17 %) y las urinarias (10 %) [14].

Desde un punto de vista patogénico y pronóstico, en los pacientes con BSA se ha de prestar especial atención a la existencia de dispositivos médicos (tanto vasculares e intracardiacos como ortopédicos). En este sentido, *S. aureus* tiene una relativa facilidad para ocasionar su colonización y posterior desarrollo de infección relacionada con los mismos. Además, el

diagnóstico precoz y el control adecuado de estos focos de infección secundarios resulta fundamental en su manejo clínico [14,25-27].

Por otra parte, dadas las implicaciones terapéuticas y pronósticas, en los pacientes con BSA se recomienda descartar la presencia de endocarditis u otras complicaciones metastásicas. La probabilidad mediana de endocarditis en pacientes con BSA es del 13 % (rango intercuartílico [RIC] 10-21 %) [28], mientras que la frecuencia global descrita de las complicaciones metastásicas varía entre el 7-75 %, según la definición y los métodos diagnósticos usados [29].

Otro aspecto importante para destacar es que *S. aureus* constituye la causa más frecuente de bacteriemia persistente. Entre un 8-39 % de los pacientes con una BSA pueden presentar esta situación clínica, incluso después de haberse iniciado un tratamiento antibiótico adecuado, circunstancia que se ha asociado con un aumento de la mortalidad, de complicaciones metastásicas y de recidiva de la infección [30-33]. Ante la inexistencia de una definición precisa, se considera como tal aquella bacteriemia que persiste más de 2, 3, 5 o incluso 7 días. En todo caso, en dos estudios recientes se sugiere que el corte más apropiado para definir la bacteriemia persistente podría ser una duración de 2 o más días tras el inicio de una antibioterapia adecuada [32-33].

En definitiva, dada la heterogeneidad clínica de la BSA, su manejo clínico y su pronóstico variará significativamente según el foco de infección y las complicaciones asociadas. Por ello, otro modo de clasificar la BSA podría ser según si la misma tuviera o no complicaciones durante su evolución. Aunque la BSA complicada tampoco está bien definida, se podría considerar como aquella con uno o más de los siguientes supuestos: (a) persistencia de los hemocultivos positivos después de 72 horas de una antibioterapia apropiada; (b) desarrollo

de tromboflebitis séptica, endocarditis infecciosa, aneurisma micótico, infección de un injerto vascular u otra complicación metastásica distante, y (c) cualquier infección relacionada con un dispositivo, siempre y cuando el dispositivo no se hubiera retirado en las primeras 72 horas [14,25,26,30,31,34,35].

1.3 Evaluación diagnóstica de la bacteriemia por *S. aureus*

Por definición, para el diagnóstico de la BSA se requiere de la detección e identificación de este microorganismo en uno o más hemocultivos. En general, la detección de *S. aureus* en hemocultivos se ha de considerar siempre como clínicamente significativa, requiriendo iniciar un tratamiento antibiótico empírico y una evaluación clínica exhaustiva.

Se recomienda realizar hemocultivos de control, cada 24-72 horas, hasta que en los mismos no se detecte la presencia de *S. aureus*. La persistencia en los hemocultivos de control a las 48-72 horas del tratamiento activo ha de obligar al clínico a reevaluar si existe un foco de infección primario o secundario no controlado, como sería el caso de un catéter vascular no retirado, de una endocarditis, de cualquier otra complicación metastásica o de otros dispositivos médicos con riesgo de colonización secundaria [30,32,33]. Determinar el foco de infección de la BSA y su extensión son fundamentales para optimizar su tratamiento, ya sea médico-quirúrgico o exclusivamente médico. Así, la ausencia de control del foco de infección en pacientes con BSA se ha asociado con un aumento de mortalidad [25,34,36,37].

Dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas, en casi todos los pacientes con BSA se ha de valorar la posibilidad de que exista una endocarditis. A pesar de ello, la estrategia diagnóstica óptima para descartar esta complicación aún no está completamente definida [3,28,38,39]. La ecocardiografía transesofágica (ETE) es significativamente mejor que la

ecocardiografía transtorácica (ETT) para diagnosticar una endocarditis en pacientes con BSA [28,39,40]. Mientras algunos autores recomiendan realizar una ETE a todos los pacientes con BSA, esta estrategia resulta difícilmente aplicable en la práctica clínica habitual, así como no exenta de riesgos. Con el objetivo de identificar a los pacientes con BSA con un riesgo muy bajo de endocarditis, en los que se podría evitar potencialmente una ETE innecesaria, se han desarrollado herramientas de predicción mediante puntuaciones de riesgo. Entre estas herramientas de predicción de riesgo destacan la denominada PREDICT (*Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool*) y la puntuación VIRSTA [41-44]. Como elementos comunes en los que se basan estos sistemas de predicción de riesgo cabe destacar: el origen comunitario de la BSA, la presencia de bacteriemia persistente, la existencia de eventos embólicos, de dispositivos intracardiacos, de válvulas cardiacas protéticas u otras valvulopatías preexistentes, el antecedente de endocarditis previa y el uso de drogas por vía parenteral [28].

La realización de otras pruebas de imagen para el manejo de la BSA, como la ecografía Doppler vascular, la resonancia magnética vertebral y craneal, la tomografía computarizada (TC) torácica y abdominal y la ecografía o TC de extremidades, ha de guiarse por los hallazgos de la historia clínica y la exploración física. Un aspecto importante para tener en cuenta es que entre un 26-59 % de los pacientes con BSA que desarrollan complicaciones metastásicas puede no presentar signos o síntomas localizadores [45,46]. En este sentido, la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa/tomografía computarizada (^{18}F -FDG-PET/TC) ha demostrado ser una herramienta de diagnóstico útil para detectar focos metastásicos ocultos y para la evaluación de pacientes con válvulas protéticas o dispositivos intracardiacos y sospecha de endocarditis infecciosa [45,47-56].

Incluso se ha descrito un potencial impacto en la mejora del pronóstico al integrar esta técnica en la evaluación diagnóstica de los pacientes con BSA [47,49,51]. Sin embargo, aún queda por determinar qué papel juega la ^{18}F -FDG-PET/TC en el algoritmo diagnóstico-terapéutico de la BSA.

1.4 Tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*

El tratamiento de la BSA se basa fundamentalmente en el control del foco de infección, en el uso de una pauta antibiótica adecuada y en la aplicación de medidas de soporte cuando sean necesarias.

El control precoz y adecuado del foco de infección es clave en el manejo clínico de la BSA e incluye tanto la retirada de los catéteres vasculares u otros dispositivos médicos que fueran su foco de origen, como el desbridamiento y drenaje quirúrgico de las colecciones purulentas [14,25-27]. Un retraso de más de 72 horas en el control del foco de la BSA se ha asociado con la bacteriemia persistente y, en consecuencia, podría condicionar un aumento de la mortalidad [27,33,57].

El tratamiento antibiótico de la BSA dependerá del estudio de la sensibilidad antimicrobiana del microorganismo detectado en los cultivos. En la bacteriemia por SASM, el inicio de antibioterapia adecuada en las primeras 24 horas de la extracción de los hemocultivos se ha asociado con mayores tasas de curación [58]. En el caso de SARM, el retraso en el inicio de antibioterapia activa más allá de las primeras 48 horas de la extracción de los hemocultivos también se ha asociado con aproximadamente el doble de riesgo de mortalidad [27,59].

Si se detecta *S. aureus* en unos hemocultivos, antes de conocer los resultados de sensibilidad a la meticilina, se ha de ajustar el tratamiento antibiótico empírico según la

probabilidad de que la especie sea SARM, teniendo en cuenta tanto factores de riesgo individuales del paciente como la prevalencia local de la misma. En caso de posible infección por SARM, el tratamiento empírico indicado es vancomicina o daptomicina. Si se sospecha infección por SASM y se dispone de pruebas moleculares de detección precoz de resistencia a la meticilina, se puede iniciar cloxacilina o cefazolina. En todo caso, una vez comprobada la sensibilidad a la meticilina se recomienda secuenciar el tratamiento a cloxacilina o cefazolina. En ausencia de resultados procedentes de ensayos clínicos, los datos de estudios observacionales sugieren que cloxacilina y cefazolina ofrecen una eficacia similar para la terapia antimicrobiana de la bacteriemia por SASM [60-62]. La cloxacilina y la cefazolina son a su vez superiores a la vancomicina para el tratamiento definitivo de la bacteriemia por SASM, aunque para su tratamiento empírico no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas [63-64].

En un estudio retrospectivo de 541 pacientes se observó una mayor mortalidad en los pacientes que recibieron un tratamiento empírico en las primeras 48 horas con cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima y combinaciones de betalactámicos asociados a inhibidores de la betalactamasa con respecto a cloxacilina o cefazolina. Estos resultados, como reconocen los propios autores, han de ser interpretados con cautela, ya que los análisis están limitados por potenciales factores de confusión que pudieran haber influido en la selección de antibióticos empíricos de amplio espectro sobre la terapia dirigida con cloxacilina o cefazolina [65]. Hay que tener en cuenta que la antibioterapia precoz en caso de bacteriemia por bacilos Gram negativos también se ha relacionado con menor mortalidad [66]. Así, dado que en el momento de la extracción de los hemocultivos no se sabe habitualmente la etiología de la infección, la comparación de la eficacia de antibióticos

betalactámicos de amplio espectro con cloxacilina o cefazolina en el tratamiento empírico de la BSA sigue siendo una cuestión no resuelta.

Para la bacteriemia por SARM el tratamiento inicial de elección es la vancomicina o la daptomicina [67]. El uso de la vancomicina puede verse limitado por su potencial nefrotoxicidad, recomendándose una monitorización de sus niveles plasmáticos, mientras que la daptomicina se ha asociado con toxicidad muscular y es inactivada por el surfactante pulmonar, por lo que no es eficaz para tratar infecciones que afecten al parénquima pulmonar. La teicoplanina es un glucopéptido alternativo que ha mostrado similar eficacia a la vancomicina con una menor toxicidad renal, aunque su dosificación óptima para el tratamiento de la BSA no ha sido suficientemente evaluada en series amplias de pacientes [68]. Existen otros antimicrobianos activos frente a SARM que han demostrado su eficacia en determinadas situaciones clínicas, aunque quede por definir su papel definitivo en el tratamiento de la bacteriemia por SARM, como son: las oxazolidinonas, linezolid y tedizolid; las cefalosporinas con actividad frente a SARM, ceftarolina y ceftobiprole, y los glucopéptidos, dalbavancina, telavancina y oritavancina. Entre ellos, dado la evidencia clínica, cabe destacar el linezolid, que ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la BSA relacionada con catéter y otras infecciones, como las complicadas de piel y partes blandas y la neumonía nosocomial, incluyendo el subconjunto de pacientes con bacteriemia acompañante [69-75].

Por otra parte, el tratamiento antibiótico combinado de la bacteriemia por SASM y SARM no ha demostrado mejorar el pronóstico y no debería realizarse de forma sistemática. En la bacteriemia por SASM, diferentes ensayos clínicos han evaluado el tratamiento combinado con una penicilina antiestafilocócica más gentamicina, una penicilina antiestafilocócica más

daptomicina y una penicilina antiestafilocócica más rifampicina. Estos tratamientos combinados no lograron demostrar una disminución de la mortalidad comparado con la monoterapia [76-79]. En la bacteriemia por SARM el tratamiento combinado con daptomicina o vancomicina más una penicilina antiestafilocócica y de daptomicina más fosfomicina también ha sido evaluado en ensayos clínicos aleatorizados, sin haberse objetivado una mejoría significativa en términos de mortalidad o curación clínica [80,81]. Entre las combinaciones antibióticas evaluadas para el tratamiento de la bacteriemia por SARM cabe destacar la combinación de ceftarolina y daptomicina que ha mostrado resultados prometedores en estudios observacionales y en un pequeño ensayo clínico piloto, aunque su eficacia deberá evaluarse en un ensayo clínico aleatorizado adecuadamente diseñado [82,83].

La duración del tratamiento de la BSA dependerá fundamentalmente de si se trata de una bacteriemia complicada o no complicada, en cuyo caso el tratamiento se podría acortar. La heterogeneidad clínica de la BSA y el infradiagnóstico de las complicaciones dificulta establecer una duración estandarizada del tratamiento [84,85]. Por otro lado, como ya se mencionó anteriormente, no hay un consenso claro en cuanto a la definición de BSA complicada. En este sentido, las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) consideran la bacteriemia como no complicada si se cumplen todos los siguientes supuestos: (a) se ha descartado la endocarditis infecciosa y no hay evidencia de complicaciones metastásicas; (b) defervescencia clínica en las primeras 72 horas desde el inicio de una antibioterapia eficaz; (c) hemocultivos de control negativos entre las 24 y 96 horas del hemocultivo inicial, y (d) ausencia de material protésico implantable [67]. A pesar de la ausencia de evidencia de alta calidad, se recomienda tratar la BSA no complicada

durante al menos 14 días, habiéndose descrito un aumento de las recidivas en pautas antibióticas de menor duración [86]. Por otra parte, se recomienda tratar la forma complicada de la infección durante al menos 4 a 6 semanas [39,87].

El hecho de que muchos de los pacientes con BSA requieran de una prolongación de la hospitalización y de un acceso vascular para completar la antibioterapia recomendada, hace que la aplicación de estrategias de secuenciación a terapias por vía oral sea una opción especialmente atractiva. La secuenciación oral precoz podría reducir el riesgo de complicaciones y el aumento del gasto sanitario derivados de una prolongación de la hospitalización y del uso de catéteres vasculares, contribuyendo al mismo tiempo a incrementar la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, algunas guías, como la de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), indican que se puede valorar esta secuenciación en pacientes con evolución clínica y microbiológica favorable [88]. No obstante, la eficacia del tratamiento oral en la BSA se ha evaluado en un solo estudio aleatorizado controlado, en el que se incluyeron a 65 pacientes con BSA tratados con fleroxacin oral (una fluoroquinolona no comercializada en España) más rifampicina y 54 pacientes tratados con la terapia estándar por vía intravenosa [89]. La tasa de curación en ambos grupos fue similar (82 % vs. 80 %) y los pacientes que recibieron la pauta de tratamiento oral fueron dados de alta más precozmente. Sin embargo, se objetivó un mayor número de eventos adversos relacionados con el antibiótico en estudio.

La falta de evidencia clínica, la importante mortalidad y la elevada y creciente proporción de BSA complicada, con frecuencia diagnosticada tardíamente, dificulta seleccionar adecuadamente el subgrupo de pacientes que se beneficiaría de una secuenciación oral precoz y limitan la implantación de esta estrategia terapéutica hasta disponer de más

estudios [90]. Así, la seguridad y la eficacia de esta estrategia en la BSA sigue siendo una cuestión no resuelta, a la espera de los resultados del ensayo clínico aleatorizado SABATO (*Staphylococcus aureus bacteremia antibiotic treatment options*) que la evaluará en pacientes con bacteriemias de bajo riesgo [91]. Entre los antibióticos a evaluar para la secuenciación oral en el tratamiento de la BSA, linezolid se postula como una opción preferente teniendo en cuenta su eficacia contrastada en diferentes situaciones clínicas y una biodisponibilidad por esta vía de virtualmente un 100 % [69-75]. Entre las otras opciones orales para el tratamiento de la BSA, algunas de las cuales han sido evaluadas en estudios observacionales previos, cabe destacar: quinolonas fluoradas con y sin rifampicina, clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, minociclina, doxiciclina y algunos betalactámicos [92,93].

1.5 Indicadores de calidad del manejo de la bacteriemia por *S. aureus*

Existe una amplia variabilidad en el manejo clínico de la BSA, aun existiendo numerosas guías de práctica clínica que abordan esta cuestión [67,88,94]. Parte de esta variabilidad es debida a la propia heterogeneidad clínica de la infección y a la limitada evidencia en la que se basan dichas guías, que se sustentan en gran parte en estudios observacionales y en la opinión de expertos. Pese a ello, diferentes estudios han identificado indicadores de calidad para el manejo clínico de la BSA y han evaluado el impacto de intervenciones estructuradas, basadas en estos indicadores, con resultados prometedores [95-105]. Algunos de estos estudios han descrito una reducción de la mortalidad a los 30 días, tras mejorar el cumplimiento con estos indicadores de calidad, describiéndose incluso cifras de mortalidad inferiores al 10 % (2.6-7.3 %) [99,100,102,105].

Se han descrito siete indicadores de calidad relacionados con una reducción de la mortalidad [96]: (a) la valoración precoz por un médico especialista en enfermedades infecciosas; (b) la realización de hemocultivos de control en las primeras 96 horas desde la extracción de los hemocultivos iniciales; (c) el control precoz del foco de la BSA; (d) la realización de una ecocardiografía en los pacientes con indicación clínica; (e) la secuenciación temprana a cloxacilina o cefazolina en los pacientes con bacteriemia por SAMS; (f) el ajuste de la dosis de vancomicina según los niveles valle en plasma, y (g) la adecuación de la duración del tratamiento antibiótico a la complejidad de la BSA.

Entre estos indicadores de calidad destaca la valoración del paciente con BSA por un médico especialista en enfermedades infecciosas, que se ha asociado con una reducción de la mortalidad y una mejora en su atención clínica, incrementando a su vez la adherencia a los otros indicadores de calidad [106-108].

A falta de ensayos clínicos aleatorizados, cuyo diseño afrontaría importantes limitaciones éticas, aún queda por dilucidar el impacto real en la mortalidad de estos indicadores de calidad. Así, desconocemos si el cumplimiento sistemático con estos indicadores realmente nos permitiría reducir drásticamente la elevada mortalidad asociada a la BSA, o si, por el contrario, otros factores pronósticos juegan un papel fundamental.

1.6 Pronóstico de la bacteriemia por *S. aureus*

La mortalidad de la BSA sigue siendo muy elevada y se ha mantenido así en las últimas décadas. La estimada a los 30 días oscila entre el 15 y el 31 % [3-11] mientras que a los 90 días varía entre el 27 y el 34 % [4,5,7,9,87,109].

Se han observado diferencias significativas en la mortalidad entre hospitales del mismo nivel asistencial [4,7]. Esta variabilidad podría ser debida a diferencias en las características de los pacientes, en el manejo clínico de la BSA o a la predominancia de cepas con diferentes factores de virulencia o de determinados complejos clonales circulantes.

Además de la alta mortalidad, la recurrencia de la BSA también es relativamente frecuente con una frecuencia estimada entre el 2 y el 20 %, según la definición usada, el diseño del estudio y la proporción existente de SARM [110,111]. Un estudio reciente ha identificado como factores de riesgo para su recurrencia la edad, la raza (con una frecuencia mayor en afroamericanos), la dependencia de hemodiálisis, la presencia de un dispositivo intravascular, intracardiaco u ortopédico, la bacteriemia por SARM y la bacteriemia persistente [110].

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

- En pacientes seleccionados con BSA no complicada, la secuenciación del tratamiento antibiótico a linezolid oral, podría ser una alternativa eficaz y segura al tratamiento intravenoso estándar, reduciendo así la estancia hospitalaria.
- La mortalidad de la BSA sigue siendo elevada a pesar de la valoración de los pacientes por un especialista en enfermedades infecciosas y el cumplimiento con los indicadores de calidad existentes para el manejo clínico de esta infección.
- La optimización del proceso diagnóstico de las complicaciones metastásicas en la BSA, usando nuevas técnicas diagnósticas como la ^{18}F -FDG-PET/TC, podría contribuir a mejorar el control del foco de infección y el manejo clínico de los pacientes.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Estudiar prospectivamente las características clínicas de la BSA en nuestro medio e identificar áreas de mejora en su manejo clínico.

Objetivos específicos

- Evaluar si la secuenciación oral a linezolid es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la BSA no complicada.
- Evaluar la adherencia a los indicadores de calidad del manejo de la BSA en nuestro medio y su impacto en el pronóstico de los pacientes.
- Evaluar la utilidad de la ^{18}F -FDG-PET/TC en el proceso diagnóstico de la BSA complicada.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1 Métodos

Para responder a la hipótesis planteada con el objetivo general mencionado, se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, de todos los episodios consecutivos de bacteriemia por *S. aureus* diagnosticados en pacientes adultos admitidos en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona) entre enero del 2013 y diciembre del 2017. A partir de esta cohorte, se diseñaron los artículos que forman parte de la presente tesis doctoral.

Solo se incluyó el primer episodio de bacteriemia detectado durante el periodo de estudio por paciente. Se excluyeron las infecciones polimicrobianas con detección significativa de más de una bacteria en los hemocultivos. Los episodios fueron identificados por el Servicio de Microbiología y comunicados a los investigadores del estudio durante las sesiones clínicas conjuntas diarias. Se realizaron auditorías trimestrales al Servicio de Microbiología para garantizar la inclusión de todos los casos con hemocultivos positivos para *S. aureus*.

Se recogieron las características demográficas y las comorbilidades de los pacientes, la presentación clínica, el tratamiento del episodio y su evolución, realizándose un seguimiento mínimo de 90 días tras la finalización del tratamiento del episodio. El foco de infección y la idoneidad del control del foco fueron determinados por especialistas en enfermedades infecciosas y evaluados en consenso por dos investigadores que no estaban cegados para las decisiones terapéuticas.

Durante todo el periodo de estudio, el mismo equipo de ocho médicos especialistas en enfermedades infecciosas realizó interconsultas para los pacientes con BSA. Las interconsultas se realizaron sin necesidad de demanda previa por el facultativo responsable,

exceptuando los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, en cuyo caso las interconsultas fueron por solicitud de los facultativos responsables.

El manejo clínico de la BSA fue a criterio del médico encargado de la atención de cada paciente, si bien se ha de señalar que, en la mayoría de las ocasiones, los interconsultores de enfermedades infecciosas realizaron una intervención con recomendaciones de actuación explícitas, que generalmente eran seguidas por dichos facultativos. En las guías locales, elaboradas por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, se recomienda cloxacilina 2 g cada 4 horas o cefazolina 2 g cada 8 horas para la bacteriemia por SAMS y daptomicina 6-10 mg/Kg cada 24 horas o vancomicina 15-20 mg/kg cada 12 horas (con el objetivo de alcanzar niveles valle plasmáticas entre 15 y 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) para la bacteriemia por SARM. Los pacientes fueron evaluados prospectivamente y seguidos hasta el alta hospitalaria. Tras el alta hospitalaria, se continuó el seguimiento en consultas externas o bien mediante entrevista telefónica hasta completar al menos 90 días después de haber finalizado el tratamiento de la BSA. En caso de recidiva de la BSA, se alargó el seguimiento hasta al menos 90 días después de haber completado el tratamiento de la recidiva. La información proporcionada por los pacientes fue corroborada a través de la revisión de la historia clínica electrónica de atención primaria y de los hospitales regionales.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Vall d'Hebron y se siguieron los principios éticos de la Declaración de Helsinki para la investigación médica con seres humanos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sus representantes legales, excepto de aquellos que no pudieron darlo debido a la gravedad de su condición clínica, en cuyo caso el Comité Ético eximió a los investigadores de obtener dicho consentimiento.

4.2 Primer artículo

Early Oral Switch to Linezolid for Low-risk Patients With Staphylococcus aureus

Bloodstream Infections: A Propensity-matched Cohort Study. Willekens R, Puig-Asensio M,

Ruiz-Camps I, Larrosa MN, González-López JJ, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N,

Pigrau C, Almirante B. Clin Infect Dis. 2019;69(3):381–7. DOI: 10.1093/cid/ciy916

Enlace a la publicación digital: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy916>

Early Oral Switch to Linezolid for Low-risk Patients With *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Propensity-matched Cohort Study

Rein Willekens,^{1,2} Mireia Puig-Asensio,^{1,2} Isabel Ruiz-Camps,^{1,2} Maria N. Larrosa,³ Juan J. González-López,³ Dolores Rodríguez-Pardo,^{1,2} Nuria Fernández-Hidalgo,^{1,2} Carles Pigrau,^{1,2} and Benito Almirante^{1,2}

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, ²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, and ³Department of Microbiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Background. Oral switch to linezolid is a promising alternative to standard parenteral therapy (SPT) in *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB).

Methods. We conducted a prospective cohort study of all adult cases of SAB between 2013 and 2017 in a Spanish university hospital. We compared the efficacy, safety, and length of hospital stay of patients receiving SPT and those where SPT was switched to oral linezolid between days 3 and 9 of treatment until completion. We excluded complicated SAB and osteoarticular infections. A k-nearest neighbor algorithm was used for propensity score matching with a 2:1 ratio.

Results. After propensity score matching, we included 45 patients from the linezolid group and 90 patients from the SPT group. Leading SAB sources were catheter related (49.6%), unknown origin (20.0%), and skin and soft tissue (17.0%). We observed no difference in 90-day relapse between the linezolid group and the SPT group (2.2% vs 4.4% respectively; $P = .87$). No statistically significant difference was observed in 30-day all-cause mortality between the linezolid group and the SPT group (2.2% vs 13.3%; $P = .08$). The median length of hospital stay after onset was 8 days in the linezolid group and 19 days in the SPT group ($P < .01$). No drug-related events leading to discontinuation were noted in the linezolid group.

Conclusions. Treatment of SAB in selected low-risk patients with an oral switch to linezolid between days 3 and 9 of treatment until completion yielded similar clinical outcomes as SPT, allowing earlier discharge from the hospital.

Keywords. *S. aureus*; bacteremia; linezolid; oral switch; low-risk patients.

Staphylococcus aureus is one of the leading causes of both nosocomial and community-onset bloodstream infections worldwide [1]. *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB) is characterized by a high incidence of bacterial complications, including distant metastatic foci, local extension, and relapses, with a crude mortality that ranges from 20% to 40% [2–4].

Current evidence indicates that complications, especially relapses, can be minimized by an adequate length of antimicrobial therapy, supporting longer treatment schedules than for other bloodstream infections [5–7]. Unlike other infectious diseases and despite the existence of effective oral agents with high bioavailability, current guidelines do not contemplate oral switch due to the lack of sound clinical evidence. Previous studies have identified low-risk patients with a low incidence of SAB-related

complications [8, 9] who could potentially benefit from an early oral switch. An early oral switch may reduce the risk of complications and increased costs due to prolonged hospital stay and the use of intravenous catheters, while contributing to patients' quality of life.

Linezolid is an oxazolidinone with a bioavailability of virtually 100% active against staphylococci and other gram-positive bacteria, including those resistant to methicillin. Previous studies have demonstrated its efficacy and safety in *S. aureus* catheter-related bloodstream infections and other serious infections, such as complicated skin and soft tissue infections, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections, and nosocomial pneumonia, including the subset with bacteremia [10–16].

Our aim was to study the efficacy and safety of completing SAB treatment with oral linezolid in low-risk patients by comparing the clinical outcomes of low-risk adult patients with SAB who switched to oral linezolid between days 3 and 9 of treatment until completion vs those who received standard parenteral therapy (SPT).

METHODS

Setting and Study Design

This prospective, observational study was performed at the University Hospital Vall d'Hebron (Barcelona, Spain), a

Received 6 August 2018; editorial decision 11 October 2018; accepted 21 October 2018; published online October 23, 2018.

Correspondence: B. Almirante, Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona 08035, Spain (balmirante@vhebron.net).

Clinical Infectious Diseases® 2019;69(3):381–7

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciy916

1000-bed acute-care teaching hospital. From January 2013 to January 2017, all adult patients (age ≥ 18 years) diagnosed with monomicrobial SAB were included. In each patient, only the first episode of SAB during the study period was included.

Clinical management was left to the discretion of the attending physician. After completing SAB treatment, patients were followed up for 90 days or until death, whichever occurred first. If clinical monitoring concluded before 90 days after treatment, follow-up was completed by telephone interview. Information was corroborated by checking primary care records and other regional hospital registries.

For additional information on methods, see the [Supplementary Materials](#).

Study Population

The present report is a subanalysis of the entire SAB cohort. Our hypothesis was that patients with low risk for complications, including those clinically stable, with appropriate source control and negative follow-up blood cultures, would be suitable for an early oral switch to linezolid.

Patients were divided into 2 groups according to the antimicrobial SAB treatment: (1) SPT if antibiotics were administered intravenously during the entire antimicrobial course, and (2) oral linezolid if parenteral treatment was switched to oral linezolid (600 mg every 12 hours) 3 to 9 days after another active SAB treatment was started, until completion.

Patients meeting the following criteria were excluded: (1) death ≤ 7 days after the index culture; (2) complicated SAB, defined as persistence of positive blood cultures after ≥ 3 days of appropriate treatment (including source control), development of septic thrombophlebitis, infective endocarditis, infected arterial aneurysm, endovascular graft infection, or other metastatic distant foci before concluding parenteral therapy, and/or any device-related infection where the device could not be removed in the first 3 days [4, 17–22]; (3) osteoarticular infections; (4) oral switch to a different antibiotic than linezolid; (5) oral switch to linezolid outside of the 3- to 9-day range from treatment start; and (6) incomplete follow-up information.

The decision to switch to oral linezolid was made on an individual basis by the attending physician considering personal experience, confidence in previously published literature [10–16], and the possibility of early hospital discharge.

Outcomes

The primary outcome was 90-day relapse, defined as a new positive blood culture for *S. aureus*, or a microbiologically confirmed *S. aureus* infection of any location, within 90 days after completing antibiotic treatment.

The secondary outcomes were (1) 30-day all-cause mortality, defined as death from any cause within 30 days after the index culture was obtained; and (2) length of hospital stay after the index culture.

Definitions

The Charlson comorbidity index, validated as predictive of mortality among patients with SAB, was used to measure the severity of chronic underlying conditions [23, 24]. Type of acquisition was classified as community-acquired, healthcare-associated, or nosocomial following Friedman criteria [25].

To evaluate severity of illness, vasopressor requirement in the first 24 hours after onset was recorded. Septic shock was defined as vasopressor requirement during at least 1 hour to maintain a mean arterial pressure of ≥ 65 mm Hg [26].

Source of bacteremia was defined according to Centers for Disease Control and Prevention criteria [27]. Catheter-related SAB was considered if the Infectious Diseases Society of America guidelines' criteria for a definitive diagnosis of catheter-related bloodstream infection were fulfilled [28] or if purulence around the insertion site or clinical signs of phlebitis with no other plausible primary source were described by the treating physician.

Appropriate source control was defined as the removal of all vascular lines (confirmed or suspected as a source of SAB) present at least 24 hours before the first positive blood culture, removal of infected hardware, or drainage of infected fluid collections. In the absence of a vascular line, infected hardware, and a drainable collection, we also considered the source appropriately controlled.

Antibiotic treatment was considered appropriate if the strain was susceptible in vitro to at least one of the administered antibiotics, except for aminoglycosides, which were considered inappropriate regardless of the sensitivity tests.

Definitive therapy was defined as the main antimicrobial administered from day 4 after the index culture. The cut-point of 4 days assumed that susceptibility results are usually available in this period [29].

Microbiological Studies

Blood cultures were performed with the BacT/ALERT 3D system (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) and isolate identification was performed using the VITEK 2 or VITEK MS systems (bioMérieux) or by commercial molecular test (Cepheid Xpert MRSA/SA BC, Sunnyvale, California). Antimicrobial susceptibility testing was done in accordance with the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines by use of disk diffusion techniques.

In case a new *S. aureus* isolate was found in a clinical sample during follow-up, whole genome sequencing (WGS) was used to differentiate relapse from reinfection. WGS was performed on a MiSeq Instrument (Illumina, San Diego, California) using the Nextera DNA Flex Library Prep Kit (Illumina) and paired-end sequenced with a MiSeq Reagent Kit version 2, 250 bp (Illumina), with an average insertion size of 300 bp. The sequence files were analyzed by Ridom SeqSphere+ software

version 5 (Ridom GmbH, Muenster, Germany), with default parameters for quality trimming and assembly. Bacterial relatedness was established by comparing the 1861 target genes of the *S. aureus* core genome multilocus sequence typing scheme [30].

Statistical Analysis

Continuous variables were described as median and interquartile range (IQR), whereas qualitative variables were described by absolute count and relative percentage. Comparisons between groups were assessed by Mann-Whitney *U* test for quantitative variables and χ^2 test-based analyses for qualitative variables.

We compared the 2 treatment groups: SPT and oral linezolid. To avoid potential treatment selection bias, a propensity score matching analysis was performed. As potential confounders with treatment group as outcome, we included for propensity score matching (1) all nonredundant variables with a *P* value $\leq .20$: age, hematologic and solid malignancy, cirrhosis, chronic renal disease, hemodialysis, predisposing risk factor for endocarditis and endovascular graft infection, type of acquisition, septic shock, intensive care unit hospitalization, time from onset to appropriate treatment, and infectious disease (ID) consultation; and (2) those considered clinically relevant with *P* $> .20$: gender, methicillin resistance, Charlson comorbidity index, immunosuppression, neutropenia, and source of bacteremia. Using the MatchIt package, a k-nearest neighbor algorithm was used for propensity score matching with a 2:1 ratio, matching every patient of the linezolid group with 2 patients treated with SPT. Competitive risk survival analysis was used to confirm the results of the primary outcome.

Logistic regression was used to estimate the odds ratios (ORs) and associated 95% confidence intervals (CIs) for potential risk factors associated with 90-day relapse and with 30-day all-cause mortality. First, we performed a univariate analysis and evaluated the individual influence on the outcome. Nonredundant variables with a *P* value $\leq .20$ on the univariate analysis, or those considered clinically relevant including treatment group, were included in the multivariate analysis. A backward stepwise elimination algorithm was used for final variable selection of explanatory variables.

Data analysis was performed using R software (version 3.4.2) under RStudio IDE (version 1.0.153). A 2-sided *P* value $< .05$ was considered statistically significant for all tests.

RESULTS

During the study period, 381 patients with SAB were identified, and 152 patients met eligibility criteria (Figure 1). Of these, 45 patients switched to oral linezolid (linezolid group). After propensity score matching with a 2:1 ratio, the 45 patients of the linezolid group and 90 patients of the SPT group were included for final analysis. Leading sources of infection were

catheter-related bacteremia (49.6%), bacteremia of unknown origin (20.0%), and skin and soft tissue infection (17.0%).

Baseline characteristics of the 2 matched groups were generally balanced, except that patients in the linezolid group were less likely to have chronic renal disease (4.4% vs 22.2%). Although statistically not significant, the SPT group presented a higher proportion of patients on hemodialysis and with endocarditis-predisposing conditions, endovascular grafts, orthopedic devices, septic shock, unknown source of SAB, and absence of ID consultation. A comparison of baseline characteristics between linezolid and SPT groups before and after propensity score matching is shown in Table 1.

Follow-up blood cultures were obtained from the 45 patients (100%) in the linezolid group and the 89 patients (98.9%) in the SPT group. Transthoracic or transesophageal echocardiography was performed in 16 patients (35.6%) in the linezolid group and in 50 patients (55.6%) in the SPT group.

In the SPT group, the most frequently prescribed definitive therapy for the 78 methicillin-susceptible *S. aureus* infections was cloxacillin (41 patients [52.6%]), followed by cefazolin (21 patients [26.9%]), β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations (8 patients [10.3%]), carbapenems (4 patients [5.1%]), daptomycin (2 patients [2.6%]), cefepime (1 patient [1.3%]), and teicoplanin (1 patient [1.3%]). For the 12 MRSA infections in the SPT group, the most frequently prescribed definitive therapies were daptomycin (8 patients [66.7%]), vancomycin (2 patients [16.7%]), and intravenous linezolid (2 patients [16.7%]).

The median duration of appropriate antibiotic treatment was 15 days in both groups (IQR, 14–16 days in the linezolid group and 14–19 days in the SPT group). The median interval between onset and the start of an appropriate antibiotic treatment (generally an antistaphylococcal β -lactam, vancomycin, or daptomycin) was 0 days in both groups (IQR, 0–2 days in the linezolid group and 0–1 day in the SPT group). The median interval between appropriate antibiotic treatment start and oral switch to linezolid was 7 days (IQR, 6–8 days). None of the patients in the linezolid group presented with adverse events that forced them to interrupt oral linezolid.

Primary Outcome

After propensity score matching, there were 1 (2.2%) and 4 (4.4%) relapses within the 90-day follow-up period in the linezolid group and the SPT group, respectively (Table 2). We observed no difference in 90-day relapse between the groups after competitive risk survival analysis (*P* = .83). None of the patients with chronic renal disease relapsed within the 90-day follow-up period. The same bacterial clone was confirmed to be responsible for the relapse through WGS in 4 of 5 relapses. The remaining relapse, which belonged to the SPT group, could not be confirmed due to loss of one of the bacterial isolates.

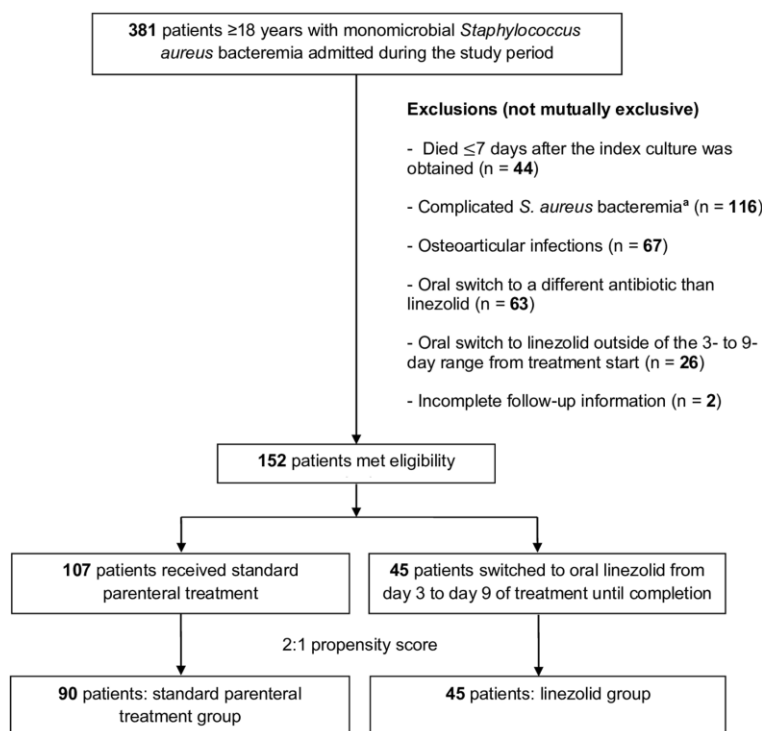


Figure 1. Study flowchart. ^aComplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia includes episodes with persistence of positive blood cultures after ≥ 3 days of appropriate treatment (including source control), development of septic thrombophlebitis, infective endocarditis, infected arterial aneurysm, endovascular graft infection, or other metastatic distant foci before concluding parenteral therapy, and/or any device-related infection where the device could not be removed in the first 3 days.

Of these 5 relapses, 1 patient (20%) died within the 90-day follow-up period of the relapse, due to an early prosthetic valve endocarditis with aortic graft infection (previous Bentall procedure). The initial episode of SAB in this patient who died was diagnosed as catheter-related and treated for 28 days with SPT. The only relapse in the linezolid group was due to a septic thrombophlebitis with the initial episode of SAB diagnosed as catheter-related and treated for 15 days. Two of the 5 relapses presented a skin and soft tissue infection as the suspected source of the initial SAB with the sources of the relapses being identified as osteoarticular. The remaining relapse had a urinary catheter-associated source in the initial SAB episode and in the relapse.

In the analysis of risk factors associated with 90-day relapse, oral switch to linezolid was not associated with an increased risk of relapse (OR, 0.6 [95% CI, .1–5.4]; $P = 0.64$; [Supplementary Table 1](#)). This result was confirmed on adjusted multivariate analysis ([Table 3](#)). Additional factors that remained associated with 90-day relapse in the multivariable model were neutropenia at onset, the presence of a prosthetic valve, time from index culture to appropriate treatment, and time from index culture until ID consultation.

Secondary Outcomes

Without reaching statistical significance, 30-day all-cause mortality was lower in the linezolid group than in the SPT group

(1 [2.2%] vs 12 [13.3%] deaths; $P = .08$; [Table 2](#)). In the analysis of risk factors associated with 30-day all-cause mortality, after adjustment for potential confounders, early oral switch to linezolid was associated with a decrease in 30-day mortality (OR, 0.1 [95% CI, .0–.9]; $P = .04$; [Supplementary Table 2](#)). Additional factors that remained associated with 30-day mortality in the multivariable model were Charlson comorbidity index and liver cirrhosis.

The median length of hospital stay after the index culture was 8 days (IQR, 7–10 days) in the linezolid group and 19 days (IQR, 15–30) in the SPT group ($P < .01$; [Table 2](#)).

DISCUSSION

Our findings indicate that in selected low-risk patients with SAB (ie, clinically stable without proven or suspected complicated endovascular infection or distant metastatic foci, with negative follow-up blood cultures and appropriate source control <72 hours), oral switch to linezolid between days 3 and 9 of treatment until completion may be a safe alternative to SPT, while reducing significantly hospital stay.

Relapses within the 90-day follow-up period were similar in the linezolid group than in the SPT group. Although not reaching statistical significance ($P = .08$), 30-day all-cause mortality was lower in the linezolid group. No drug-related events

Table 1. Baseline Characteristics of Adult Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia Comparing Treatment With Early Oral Switch to Linezolid and Standard Parenteral Treatment

Characteristic	Whole Cohort			Propensity Score-matched Cohort		
	Oral Linezolid (n = 45)	Standard Treatment (n = 107)	PValue	Oral Linezolid (n = 45)	Standard Treatment (n = 90)	PValue
Male sex	30 (66.7)	68 (63.5)	.86	30 (66.7)	59 (65.6)	1.00
Age, y, median (IQR)	61 (45–69)	63 (49–76)	.16	61 (45–69)	64 (47–77)	.14
MRSA strain	5 (11.1)	19 (17.8)	.43	5 (11.1)	12 (13.3)	.93
Preexisting condition						
Charlson index, median (IQR)	2 (1–5)	2 (1–5)	.22	2 (1–5)	2 (1–5)	.48
Diabetes mellitus	10 (22.2)	29 (27.1)	.67	10 (22.2)	22 (24.4)	.94
Malignancy	22 (48.9)	37 (34.6)	.14	22 (48.9)	33 (36.7)	.24
Liver cirrhosis	0 (0.0)	7 (6.5)	.18	0 (0.0)	1 (1.1)	1.00
Chronic renal disease	2 (4.4)	24 (22.4)	.01	2 (4.4)	20 (22.2)	.02
Dialysis	1 (2.2)	15 (14.0)	.06	1 (2.2)	12 (13.3)	.08
Immunosuppression ^a	19 (42.2)	35 (32.7)	.35	19 (42.2)	27 (30.0)	.22
HIV infection	0 (0.0)	3 (2.8)	.62	0 (0.0)	2 (2.2)	.80
Neutropenia (<0.5 neutrophils/ μ L)	4 (8.9)	3 (2.8)	.23	4 (8.9)	3 (3.3)	.34
Solid organ transplant	2 (4.4)	10 (9.3)	.49	2 (4.4)	5 (5.6)	1.00
Endocarditis-predisposing condition or endovascular graft ^b	8 (17.8)	33 (30.8)	.15	8 (17.8)	26 (28.9)	.23
Orthopedic device	3 (6.7)	11 (10.3)	.69	3 (6.7)	10 (11.1)	.61
Acquisition						
Hospital-acquired	22 (48.9)	67 (62.6)		22 (48.9)	55 (61.1)	
Healthcare-related	4 (8.9)	7 (6.5)		4 (8.9)	6 (6.7)	
Community-acquired	19 (42.2)	33 (30.8)		19 (42.2)	29 (32.2)	
Clinical data						
Septic shock	2 (4.4)	16 (15.0)	.12	2 (4.4)	9 (10.0)	.44
ICU stay	4 (8.9)	27 (25.2)	.04	4 (8.9)	16 (17.8)	.27
Source of bacteremia						
Catheter-related	25 (55.6)	50 (46.7)	.69	25 (55.6)	42 (46.7)	.45
Skin and soft tissue	7 (15.6)	20 (18.7)		7 (15.6)	16 (17.8)	
Pneumonia or pleural empyema	4 (8.9)	13 (12.1)		4 (8.9)	9 (10.0)	
Genitourinary	3 (6.7)	2 (1.9)		3 (6.7)	2 (2.2)	
Unknown	6 (13.3)	22 (20.6)		6 (13.3)	21 (23.3)	
Antibiotic treatment						
Time from onset to appropriate treatment, d, median (IQR)	0 (0–2)	0 (0–1)	.18	0 (0–2)	0 (0–1)	.10
Duration of appropriate treatment, d, median (IQR)	15 (14–16)	15 (13–19)	.92	15 (14–16)	15 (14–19)	.49
Duration of intravenous treatment, d, median (IQR)	7 (6–8)	15 (13–19)	<.01	7 (6–8)	15 (14–19)	<.01
Source control <72 h	45 (92.1)	103 (96.3)	.45	45 (92.1)	86 (95.6)	.37
ID consultation	45 (100.0)	91 (85.0)	.01	45 (100.0)	85 (94.4)	.26
Time from index culture to visit, d, median (IQR)	2 (1–2)	2 (1–3)	.61	2 (1–2)	2 (1–3)	.68

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated. Patients may have >1 risk factor.

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; ICU, intensive care unit; ID, infectious disease; IQR, interquartile range; MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^aImmunosuppression includes systemic corticosteroid therapy for >2 weeks (>40 mg prednisolone or equivalent), antineoplastic chemotherapy, and any other immunosuppressive therapy.

^bIncludes 9 endocavitary cardiac devices, 4 prosthetic valves, 37 other predisposing valve conditions, and 3 endovascular grafts.

leading to discontinuation were noted in the linezolid group, probably due to the relatively short duration of most treatments.

Despite the frequency of SAB and the potential advantages of an early oral switch treatment strategy, little evidence exists to support alternative SAB treatment strategies. A major cause of this lack of evidence is the difficulty in designing and executing

high-quality trials to answer these therapeutic questions as they require often impractically large sample sizes [31, 32]. Recently the Gram-Positive Committee of the Antibacterial Resistance Leadership Group highlighted oral treatment strategies for invasive *S. aureus* infections as one of the priorities for future investigations [31].

Table 2. Outcomes in Adult Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia Comparing Treatment With Early Oral Switch to Linezolid and Standard Parenteral Treatment

Outcome	Whole Cohort			Propensity Score-matched Cohort		
	Oral Linezolid (n = 45)	Standard Treatment (n = 107)	P Value	Oral Linezolid (n = 45)	Standard Treatment (n = 90)	P Value
90-d relapse in survivors	1 (2.2)	4 (3.7)	1.00	1 (2.2)	4 (4.4)	.87
14-d mortality	0 (0.0)	10 (9.3)	.08	0 (0.0)	6 (6.7)	.18
30-d mortality	1 (2.2)	17 (15.9)	.04	1 (2.2)	12 (13.3)	.08
Length of hospital stay after index culture, d, median (IQR) ^a	8 (7–10)	19 (15–32)	<.01	8 (7–10)	19 (15–30)	<.01

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviation: IQR, interquartile range.

^aExcluding those who died during hospitalization.

To our knowledge, only one randomized controlled trial assessed the effectiveness of oral antimicrobial therapy in SAB. This trial included 104 patients who were treated either with an oral combination of a fluoroquinolone (floxacin) plus rifampicin or with SPT (flucloxacillin or vancomycin). Even though the cure rate in both groups was similar (82% vs 80%) and the median length of hospital stay was lower in the floxacin-rifampicin group (12 days vs 23 days), the study was limited due to a higher incidence of drug toxicity in the floxacin-rifampicin group [33]. Despite this lack of evidence, Thwaites et al found that 25% of patients with SAB in 8 centers in the United Kingdom received oral antimicrobials alone for >50% of the treatment duration, indicating that this strategy is common in some hospitals [34].

Other previous studies have shown a reduction in hospital stay and potential economic savings with an early oral treatment strategy in selected patients with gram-positive infections including *S. aureus* complicated skin and soft tissue infections [35, 36].

The main limitations of this study are its observational design, with the decision to switch to oral linezolid at the discretion of the treating physician, and the relatively small sample size. We tried to overcome confounding by indication, restricting our study population only to those where an early oral switch to linezolid was considered clinically feasible and using propensity score matching. Due to the limited number of controls to match, even though the

propensity-matched groups were generally well balanced, patients in the linezolid group were still less likely to have chronic renal disease. Furthermore, although statistically not significant, the SPT group presented a higher proportion of patients with several risk factors associated with clinical failure and relapse such as hemodialysis, endocarditis-predisposing conditions, endovascular grafts, orthopedic devices, septic shock, unknown source of SAB, and absence of ID consultation [4, 22, 37, 38]. Considering the relatively small sample size that hindered statistical significance in the various comparisons and the potential impact of the aggregate of these risk factors, we recommend interpreting these results with caution, especially in the presence of these risk factors. Additionally, we cannot exclude the possibility of unmeasured confounding factors not included in our propensity scores.

One of the strengths of this study is that it includes patients in a real-life scenario. It must be noted that only a minority of patients with SAB were considered suitable for an early oral switch. All patients who were switched to linezolid had a close follow-up evaluation allowing us to detect complications, if any, in an early stage. To avoid an improper use that could lead to the emergence of resistance and put patients at risk of a suboptimal treatment, we believe that this treatment strategy should be carefully planned to secure close follow-up, and preferably by ID physicians with broad experience managing SAB.

Table 3. Multivariable Analysis of Potential Risk Factors Associated With 90-Day Relapse of *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Characteristic	Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	OR	(95% CI)	P Value	OR	(95% CI)	P Value
Early oral switch to linezolid	0.6	(.1–5.4)	.64
Age, per year	1.0	(1.0–1.1)	.90
MRSA strain	3.8	(.6–24.0)	.16
Vancomycin E-test MIC \geq 1.5	4.6	(.5–42.1)	.18
Neutropenia (<0.5 neutrophils/ μ L)	5.9	(.6–60.9)	.14	69.9	(1.4–3589.3)	.04
Prosthetic valve	12.0	(1.0–142.1)	.05	445.4	(5.4–36753.3)	<.01
Genitourinary source	8.9	(.8–99.1)	.07
Time from index culture to appropriate treatment, per day	2.9	(1.4–6.4)	<.01	5.8	(1.7–20.3)	<.01
Time from index culture to ID physician visit, per day	1.4	(1.0–1.9)	.07	1.6	(1.0–2.5)	.05

Abbreviations: CI, confidence interval; ID, infectious disease; MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio.

In summary, this study suggests that treating SAB in selected low-risk patients with an early oral switch to linezolid between days 3 and 9 of treatment until completion is not associated with an increased risk of mortality or relapse compared to SPT, in the absence of complicated endovascular infection, metastatic distant foci, persistent bacteremia, or inappropriate source control. Furthermore, early oral switch to linezolid may reduce hospital stay compared with SPT. These results should encourage a well-designed randomized controlled trial to strengthen the evidence and enable this early oral treatment strategy with linezolid in clinical practice.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Financial support. This work was supported by Plan Nacional de I+D+I 2013–2016 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD16/0016/0003)—co financed by European Development Regional Fund “A Way to Achieve Europe,” Operative Program Intelligent Growth 2014–2020.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflict. All authors have submitted the ICMJE form for disclosure of potential conflicts of interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M, et al; International Bacteremia Surveillance Collaborative. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect* **2013**; 19:465–71.
2. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, et al; REIPI/SAB Group. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* **2013**; 57:1225–33.
3. Kern WV. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: progress and challenges. *Curr Opin Infect Dis* **2010**; 23:346–58.
4. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* **2003**; 163:2066–72.
5. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* **2015**; 28:603–61.
6. Chong YP, Moon SM, Bang KM, et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57:1150–6.
7. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **1993**; 119:304–11.
8. Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* **2014**; 312:1330–41.
9. Kaasch AJ, Fowler VG Jr, Rieg S, et al. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:1–9.
10. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:203–12.
11. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteremia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56:923–9.
12. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:621–9.
13. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* **2004**; 53:335–44.
14. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:1481–90.
15. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:159–68.
16. Muñoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, et al. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* **2007**; 13:211–5.
17. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:695–703.
18. Khatib R, Johnson LB, Fakih MG, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis* **2006**; 38:7–14.
19. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* **1998**; 27:478–86.
20. Kim SH, Park WB, Lee KD, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:794–9.
21. Ringberg H, Thorén A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection* **2000**; 28:132–6.
22. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev* **2012**; 25:362–86.
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**; 40:373–83.
24. 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**; 24:890–6.
25. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* **2002**; 137:791–7.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**; 315:801–10.
27. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* **1988**; 16:128–40.
28. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1–45.
29. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* **2015**; 61:361–7.
30. Leopold SR, Goering RV, Witten A, Harmsen D, Mellmann A. Bacterial whole-genome sequencing revisited: portable, scalable, and standardized analysis for typing and detection of virulence and antibiotic resistance genes. *J Clin Microbiol* **2014**; 52:2365–70.
31. Doernberg SB, Lodise TP, Thaden JT, et al; Gram-Positive Committee of the Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG). Gram-positive bacterial infections: research priorities, accomplishments, and future directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis* **2017**; 64:24–9.
32. DiNubile MJ. Noninferior antibiotics: when is “not bad” “good enough”? *Open Forum Infect Dis* **2016**; 3:ofw110.
33. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, et al; Swiss Staphylococcal Study Group. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1285–92.
34. Thwaites GE; United Kingdom Clinical Infection Research Group. The management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in the United Kingdom and Vietnam: a multi-centre evaluation. *PLoS One* **2010**; 5:e14170.
35. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Campany D, et al. Effectiveness of sequential intravenous-to-oral antibiotic switch therapy in hospitalized patients with gram-positive infection: the SEQUENCE cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2016**; 35:1269–76.
36. Nathwani D, Eckmann C, Lawson W, et al. Pan-European early switch/early discharge opportunities exist for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20:993–1000.
37. Fowler VG Jr, Kong LK, Corey GR, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* **1999**; 179:1157–61.
38. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, et al; ISAC, INSTINCT, SABG, UKCIRG, and Colleagues. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* **2014**; 68:242–51.

4.3 Segundo artículo

Mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia remains high despite adherence to quality indicators: secondary analysis of a prospective cohort study. Willekens R, Puig-Asensio M, Suanzes P, Fernández-Hidalgo N, Larrosa MN, González-López JJ, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Almirante B. *J Infect.* 2021;83(6):656–63. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

Enlace a la publicación digital: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.10.001>

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

DOI: 10.1016/j.jinf.2021.10.001

5. RESULTADOS: RESUMEN GLOBAL

7. RESULTADOS: RESUMEN GLOBAL

Entre enero del 2013 y diciembre del 2017 se identificaron 476 pacientes con BSA. De estos, 30 fallecieron en las 48 horas posteriores del hemocultivo inicial, tres recibieron exclusivamente cuidados paliativos y en dos el seguimiento fue incompleto. En los 441 pacientes restantes, los principales focos de infección fueron la bacteriemia relacionada con el catéter (29 %), la infección osteoarticular (15.4 %), la de piel y partes blandas (12 %), la bacteriemia de origen desconocido (11.6 %) y la endocarditis infecciosa (9.8 %). La especie causante de la bacteriemia era resistente a la meticilina en 89 casos (20.2 %). La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 2 (RIC 1-5). La BSA fue adquirida en el hospital o relacionada con la asistencia sanitaria en 356 episodios (80.7 %). La bacteriemia se consideró complicada en 173 pacientes (39.2 %), incluyendo 118 (26.8 %) con hemocultivos persistentemente positivos tras 72 horas de tratamiento antibiótico apropiado.

En cuanto al tratamiento, entre enero del 2013 y enero del 2017, se identificaron 45 pacientes que habían recibido la pauta de secuenciación a linezolid oral entre el día 3 y 9 de tratamiento (denominado grupo de linezolid). Se realizó un emparejamiento por puntuaciones de propensión con una proporción de 2:1 y se compararon a los integrantes del grupo de linezolid con 90 pacientes que recibieron una antibioterapia intravenosa estándar (denominado grupo de tratamiento parenteral estándar). En estos, los principales focos de infección fueron la bacteriemia relacionada con el catéter (49.6 %), la de origen desconocido (20 %) y la infección de piel y partes blandas (17 %). Las características basales de los dos grupos estaban globalmente equilibradas, excepto que los pacientes del grupo de linezolid tenían una menor proporción de enfermedad renal crónica (4.4 % frente a 22.2 %).

La mediana de duración del tratamiento antibiótico apropiado fue de 15 días en ambos grupos (RIC 14-16 días en el grupo de linezolid y 14-19 días en el grupo de tratamiento parenteral estándar). El intervalo entre el inicio del tratamiento antibiótico apropiado y el cambio a linezolid oral fue de una mediana de 7 días (RIC 6-8 días). Ninguno de los pacientes del grupo de linezolid presentaron reacciones adversas que obligaran a suspender el tratamiento.

Después del emparejamiento, hubo una (2.2 %) y cuatro (4.4 %) recidivas dentro del periodo de seguimiento de 90 días en el grupo de linezolid y en el de tratamiento parenteral estándar, respectivamente. No se observaron diferencias en la recidiva a los 90 días entre ambos grupos después del análisis de supervivencia de riesgos competitivos ($p = 0.83$). Ninguno de los pacientes con enfermedad renal crónica recayó dentro del periodo de seguimiento de 90 días. La única recidiva en el grupo de linezolid se debió a una tromboflebitis séptica no diagnosticada durante el episodio inicial de la BSA, por lo que se orientó inicialmente como bacteriemia relacionada con el catéter y se trató durante 15 días. Sin alcanzar una significación estadística, la mortalidad a los 30 días fue menor en el grupo de linezolid que en el grupo de tratamiento parenteral estándar (1 [2.2 %] frente a 12 [13.3 %] fallecimientos; $p = 0.08$). La mediana de la duración de la estancia hospitalaria después del hemocultivo inicial fue de 8 días (RIC 7-10 días) en el grupo de linezolid y 19 días (RIC 15-30 días) en el grupo de tratamiento parenteral estándar ($p < 0.01$).

En cuanto a las tasas de cumplimiento con los siete indicadores de calidad en los 441 pacientes evaluados, cada indicador de calidad tuvo un valor igual o superior al 75 %, excepto el ajuste de la dosis de vancomicina según niveles plasmáticos que solamente se cumplió en ocho de los 14 pacientes (57.1 %) que recibieron vancomicina durante al menos

72 horas. En total, 361 pacientes (81.9 %) tuvieron una tasa de cumplimiento global de los siete indicadores de calidad de al menos el 75 %.

De estos 441 pacientes incluidos para el análisis final, 95 (21.5 %) fallecieron en los 30 días posteriores al hemocultivo inicial y 32 adicionales fallecieron dentro de los 90 días posteriores a dicho hemocultivo (en total 127 pacientes [28.8 %]). En cuanto a las recidivas, 23 de los 312 pacientes (7.4 %) que completaron la antibioterapia y estaban vivos el día 90 después del hemocultivo inicial recidivaron durante este seguimiento. La mediana entre el final del tratamiento y la recidiva fue de 20 días (RIC 8-50 días).

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de un año a otro ($p = 0.42$). El análisis de sensibilidad después de estratificar la cohorte según la tasa de cumplimiento global con los indicadores de calidad ($\geq 75\%$ o $< 75\%$), mostró un aumento no significativo en la mortalidad a los 90 días entre los pacientes con una tasa de cumplimiento menor al 75 % comparado con aquellos con una tasa de cumplimiento igual o superior al 75 % ($p = 0.053$).

En el análisis univariante, ninguno de los indicadores de calidad individuales, ni tampoco una tasa de cumplimiento global igual o superior al 75 %, se asociaron estadísticamente con la mortalidad a los 30 días. En el modelo de análisis multivariable, los factores de riesgo asociados con un incremento en la mortalidad a los 30 días fueron: la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la bacteriemia persistente durante más de 72 horas, la bacteriemia de origen desconocido y la endocarditis infecciosa. Dicho análisis confirmó que la tasa de cumplimiento global con los siete indicadores de calidad de igual o superior al 75 % no se asoció con la mortalidad a los 30 días (*odds ratio* [OR] 0.8; intervalo de confianza [IC] del 95 % 0.4-1.7; $p = 0.58$). Después del análisis de emparejamiento por

puntuaciones de propensión, la variable tasa de cumplimiento global igual o superior al 75 % tampoco mostró asociación significativa con la mortalidad a los 30 días (OR 1.0 [IC del 95 % 0.5-2.0]; $p = 1$).

6. DISCUSIÓN: RESUMEN GLOBAL

6. DISCUSIÓN: RESUMEN GLOBAL

Los resultados de la presente tesis doctoral muestran que la mortalidad de los pacientes con BSA sigue siendo elevada a pesar de una adecuada adherencia a los indicadores de calidad para su manejo clínico [95-105] y que la secuenciación a linezolid oral entre el día 3 y 9 de tratamiento en pacientes seleccionados con BSA de bajo riesgo podría ser una alternativa eficaz y segura al tratamiento parenteral estándar, al tiempo que reduciría significativamente la estancia hospitalaria.

A pesar de la alta incidencia de la BSA y las potenciales ventajas de una estrategia de tratamiento con una secuenciación oral temprana, existe poca evidencia que lo apoye. Una de las principales causas de esta falta de evidencia es la dificultad de diseñar y ejecutar ensayos de alta calidad para responder a estas preguntas terapéuticas, requiriendo a menudo tamaños de muestra impracticablemente elevados [112,113]. Hasta donde tenemos conocimiento, solo un ensayo controlado y aleatorizado ha evaluado la efectividad de la antibioterapia oral en la BSA. Este ensayo incluyó a 65 pacientes que fueron tratados con una combinación oral de una fluoroquinolona (floxacin) más rifampicina comparada con 54 pacientes tratados con el tratamiento parenteral estándar (flucloxacilina o vancomicina). Aunque la tasa de curación en ambos grupos fue similar (82 % frente al 80 %) y la duración media de la estancia hospitalaria fue menor en el grupo de la floxacina-rifampicina (12 días frente a 23 días), hubo una mayor incidencia de toxicidad farmacológica en el grupo de la floxacina-rifampicina que limitó su aplicabilidad clínica [89]. Aun existiendo esta falta de evidencia, un estudio multicéntrico realizado en ocho centros del Reino Unido describió que un 25 % de los pacientes con BSA fueron tratados exclusivamente

por vía oral durante más de la mitad del tratamiento, poniendo de manifiesto que la estrategia de secuenciación oral es común en algunos hospitales [94].

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que incluye a pacientes en un escenario de práctica clínica real. Ha de tenerse en cuenta que solo una minoría de los pacientes con BSA se consideraron adecuados para una secuenciación oral precoz. Todos los pacientes que fueron secuenciados a linezolid oral tuvieron un seguimiento clínico estrecho que permitió detectar potenciales complicaciones precozmente. Para evitar una indicación inadecuada que podría conducir a la aparición de resistencias y a un tratamiento subóptimo de algunos pacientes, se considera que esta estrategia de tratamiento tendría que planificarse cuidadosamente para asegurar un seguimiento estrecho, preferiblemente por médicos especialistas en enfermedades infecciosas con amplia experiencia en el manejo de la BSA.

Las principales limitaciones de este estudio serían: su diseño observacional, con la decisión de cambiar a linezolid oral a discreción del médico tratante, y el tamaño de muestra relativamente pequeño. Se intentó minimizar el sesgo de confusión por indicación restringiendo la población del estudio sólo a aquellos pacientes en los que se consideraba clínicamente factible secuenciar de forma precoz a linezolid oral y mediante el análisis por emparejamiento por puntuaciones de propensión. Debido al número limitado de controles para emparejar, aunque los grupos emparejados estaban en general bien equilibrados, había significativamente menos pacientes con enfermedad renal crónica en el grupo de linezolid. Además, aunque estadísticamente no significativo, el grupo de tratamiento parenteral estándar presentaba una mayor proporción de pacientes con factores de riesgo relacionados con una mala respuesta clínica y recidiva de la BSA, incluyendo: hemodiálisis, condiciones predisponentes para endocarditis, injertos endovasculares, dispositivos

ortopédicos, *shock séptico*, origen desconocido de la bacteriemia y ausencia de valoración por un especialista en enfermedades infecciosas [4,14,30,114]. Por último, no se puede excluir la posibilidad de factores de confusión no medidos y, consecuentemente, no incluidos en las puntuaciones de propensión.

En resumen, en pacientes con BSA de bajo riesgo, la secuenciación del tratamiento antibiótico a linezolid oral entre el día 3 y 9 de tratamiento podría ser una alternativa eficaz y segura al tratamiento parenteral estándar, al mismo tiempo que contribuiría a reducir la estancia hospitalaria. Estos resultados deberían fomentar la realización de un ensayo controlado aleatorizado bien diseñado para fortalecer la evidencia y permitir esta estrategia de secuenciación precoz con linezolid oral, o con cualquier otro antibiótico alternativo válido, en la práctica clínica.

Los resultados del segundo artículo de la presente tesis doctoral muestran que la mortalidad a los 30 días de los pacientes con BSA sigue siendo elevada a pesar de una adecuada adherencia a los indicadores de calidad para su manejo clínico [95-105]. Específicamente, más del 80 % de los pacientes de la cohorte cumplieron con al menos el 75 % de dichos indicadores de calidad.

A diferencia de estudios previos, no se objetivó una asociación significativa entre el cumplimiento de los indicadores de calidad y la mortalidad a los 30 días en pacientes con BSA, incluso después de ajustar por potenciales factores de confusión mediante análisis multivariable y de emparejamiento por puntuaciones de propensión [96,102,104,105]. Ello puede ser debido a que el cumplimiento relativamente bueno de los indicadores de calidad en nuestra cohorte podría haber limitado el poder estadístico para detectar diferencias entre los que presentaron un cumplimiento igual o superior al 75 % frente a aquellos con un

cumplimiento inferior. En todo caso, aunque no resultó estadísticamente significativo, la mortalidad a los 30 días en los pacientes con BSA fue menor en el subgrupo de pacientes con una tasa de cumplimiento más elevada de los indicadores de calidad. Así, nuestros resultados pueden considerarse consistentes con estudios previos que evaluaron indicadores de calidad similares en el manejo clínico de pacientes con BSA [96-105]. El hecho de que las interconsultas de los pacientes con BSA en nuestro hospital se realizan de manera sistemática, y no a demanda, puede justificar la buena adherencia a los indicadores de calidad. En estudios previos, se ha demostrado que la valoración por un especialista en enfermedades infecciosas mejora los resultados clínicos de los pacientes con BSA [106-108]. En este sentido, el beneficio de la interconsulta es probablemente multifactorial y su impacto en el manejo clínico podría exceder el cumplimiento de los indicadores de calidad mencionados [106-108].

Estudios cuasiexperimentales previos han examinado los mismos indicadores de calidad estudiados en nuestra cohorte mostrando una posible reducción de la mortalidad asociada a la BSA [96-103]. En nuestra cohorte, sin embargo, la mortalidad a los 30 días fue superior a la observada en el periodo postintervención de estos estudios cuasiexperimentales [96-103]. No está claro por qué la mortalidad en nuestra cohorte sigue siendo tan elevada a pesar del buen cumplimiento de los indicadores de calidad. Esta variabilidad en la mortalidad entre estudios podría explicarse por diferencias en las características basales de la población de estudio o diferencias en los clones causantes de la BSA [5]. Aunque los resultados de los estudios previos son prometedores, su diseño cuasiexperimental puede generar dudas con respecto a su validez interna, ya que los grupos de intervención y de control podrían no ser comparables y podrían existir factores de confusión que influirían en

los resultados. Así, como se mencionó anteriormente, el seguimiento estrecho por parte de un especialista en enfermedades infecciosas en los grupos de intervención podría haber tenido un impacto más amplio que superara el cumplimiento de los indicadores de calidad estudiados. Sin embargo, considerando (a) la dificultad de diseñar y ejecutar ensayos clínicos de alta calidad para responder preguntas sobre el manejo de la BSA; (b) la seguridad de implementar estos indicadores de calidad, y (c) el fundamento clínico que los sustenta, las futuras estrategias de salud deberían fomentar el cumplimiento de estos indicadores de calidad hasta que se disponga de más evidencia. No obstante, se necesita un esfuerzo coordinado para identificar otros factores modificables y factores adicionales relacionados con el huésped y el patógeno que podrían predecir el pronóstico de BSA y guiar estrategias personalizadas para reducir aún más su mortalidad.

Otro aspecto destacable es que, en nuestra cohorte, la mortalidad a los 30 días en los pacientes con bacteriemia persistente durante al menos 48 horas se incrementó más de dos veces. Estos resultados reafirman los de Kuehl *et al.* que detectaron una asociación significativa de la bacteriemia persistente con la mortalidad a partir de las 48 horas tras el inicio del tratamiento [32]. En consecuencia, extraer los primeros hemocultivos de seguimiento 48 horas después de comenzar la terapia antibiótica podría ser preferible al intervalo más tardío de 48 a 96 horas considerado en las guías actuales [67].

En cuanto a la realización de la ecocardiografía como indicador de calidad, se consideró tanto la ETE como la ETT, aunque está bien demostrado que la ETE es significativamente mejor que la ETT para el diagnóstico de una endocarditis infecciosa. Las indicaciones clínicas de la ecocardiografía en nuestro estudio se basaron en criterios y reglas de predicción clínica previamente publicados para descartar una endocarditis infecciosa en pacientes con BSA de

bajo riesgo sin necesidad de ETE [3,28,39]. Aunque la ETE es la técnica más sensible, no se realizó en el 49.2 % de nuestros pacientes con indicación clínica de un estudio ecocardiográfico. Esto podría haber provocado un infradiagnóstico con un impacto significativo en la mortalidad. Sin embargo, el porcentaje de pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa fue similar al reportado en un metaanálisis previo (9.8 % frente al 13 %) [28]. Además, solo dos pacientes sin un diagnóstico previo de endocarditis recidivaron con una endocarditis infecciosa después de finalizar el tratamiento. En definitiva, estos resultados sugieren que probablemente un número muy reducido de pacientes con endocarditis infecciosa no fueron diagnosticados en nuestro estudio y que aún no se ha determinado la estrategia ecocardiográfica óptima [3,28,39].

Las limitaciones más importantes de este estudio son, en primer lugar, que se trata de un estudio observacional basado en datos de un solo centro, lo que impide la generalización de sus resultados. El buen cumplimiento de los indicadores de calidad sugiere homogeneidad en el manejo clínico entre los diferentes especialistas en enfermedades infecciosas, pero no puede descartarse que se limitara el esfuerzo terapéutico en algunos pacientes más graves con mal pronóstico. Para superar este sesgo de confusión por indicación, se utilizó el emparejamiento por puntuaciones de propensión en la evaluación del cumplimiento de los indicadores de calidad y su asociación con la mortalidad a los 30 días. Aun así, no se puede excluir la posibilidad de factores de confusión no medidos y, por tanto, no incluidos en las puntuaciones de propensión. Otra limitación sería que los hemocultivos de seguimiento se extrajeron a diferentes intervalos a discreción de los médicos tratantes. Finalmente, no se registró el motivo por el cual no se cumplieron determinados indicadores de calidad en los

pacientes, lo que podría haber proporcionado información valiosa para orientar futuras estrategias para mejorar la calidad asistencial.

Así pues, nuestros resultados indican que pese a un buen cumplimiento con los indicadores de calidad para su manejo clínico, la mortalidad de los pacientes con BSA sigue siendo elevada y que se requieren nuevos estudios para identificar otros factores modificables que permitan mejorar el pronóstico de esta infección.

Para evaluar la utilidad de la ^{18}F -FDG-PET/TC en el proceso diagnóstico de la BSA complicada, se elaboró un tercer artículo titulado “Impact of ^{18}F -FDG-PET/CT on the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective observational study” que se ha incluido en el anexo de la presente tesis doctoral. Sus resultados muestran que la ^{18}F -FDG-PET/TC pudo identificar focos infecciosos no detectados previamente en hasta un 56 % de pacientes seleccionados con BSA y, en consecuencia, ayudar a optimizar su manejo clínico. Esta técnica diagnóstica resultó especialmente útil en los pacientes sin foco infeccioso identificado previo a su realización y en aquellos con dispositivos implantables. Así, los resultados de la ^{18}F -FDG-PET/TC conllevaron cambios en el manejo clínico en aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio.

Estos hallazgos están en línea con estudios previos que han identificado focos infecciosos previamente desconocidos en más del 50 % de los pacientes con bacteriemia por cocos Gram positivos [50,51]. Sin embargo, queda por aclarar qué subgrupo de pacientes con BSA podría beneficiarse más de esta prueba. En este sentido, nuestro estudio sugiere que el rendimiento de la ^{18}F -FDG-PET/TC podría ser mayor en pacientes sin un foco infeccioso previamente identificado y en aquellos con dispositivos endovasculares. Así, aunque algunos estudios previos sobre el rendimiento de la ^{18}F -FDG-PET/TC han descrito la presencia de

dispositivos implantables en las características basales de los pacientes [48,51,53], este es, hasta donde tenemos conocimiento, el primer estudio que evalúa este subgrupo específico de pacientes con BSA.

Otro aspecto por aclarar es el momento idóneo para realizar esta técnica durante el curso clínico de la bacteriemia. De forma similar a nuestros resultados, estudios previos han descrito una mediana de 7 a 14 días desde el hemocultivo inicial hasta la realización de la ^{18}F -FDG-PET/TC [51,53]. La realización temprana de esta técnica en la BSA podría contribuir al diagnóstico precoz de focos infecciosos y complicaciones no conocidas y, por consiguiente, optimizar su manejo clínico. No obstante, en un estudio retrospectivo previo de pacientes con bacteriemia por cocos Gram positivos evaluados mediante ^{18}F -FDG-PET/TC, no se hallaron diferencias significativas en la capacidad para detectar focos infecciosos según la duración previa de la bacteriemia [50]. En todo caso, a pesar de la falta de evidencia, el consenso alcanzado es que se haga lo más precoz posible y preferiblemente en los primeros 7 a 14 días desde el inicio de la bacteriemia [47,51].

Similar a estudios previos, los nuevos focos de infección que se detectaron con mayor frecuencia mediante la ^{18}F -FDG-PET/TC fueron: endovasculares, espondilodiscitis y pulmonares [47]. Una posible explicación a este hecho es que los síntomas localizadores podrían ser menos frecuentes en los focos endovasculares y pulmonares. Por otro lado, aunque nuestro estudio no fue diseñado para evaluar el rendimiento de la ^{18}F -FDG-PET/TC en endocarditis protésica o valvular nativa, cabe destacar que solo dos casos de endocarditis infecciosa fueron diagnosticados mediante esta técnica. Esto podría ser debido a que en nuestro centro únicamente se realiza una ^{18}F -FDG-PET/TC en pacientes seleccionados con sospecha de endocarditis protésica que requieren información adicional a la proporcionada

por la ecocardiografía. Aunque la utilidad de la ^{18}F -FDG-PET/TC en la endocarditis protésica ha quedado establecida, queda por definir su valor diagnóstico en la endocarditis de válvula nativa [54,55].

La mortalidad a los 90 días fue del 33 %, siendo mayor a la reportada en estudios previos [51]. Esto posiblemente se deba a diferencias en la población de estudio, ya que los pacientes incluidos eran mayores y tenían *a priori* un mayor riesgo de complicaciones, con una proporción de bacteriemia persistente y complicada de 56 y 79 %, respectivamente.

Por último, hay que tener en cuenta el alto coste de la ^{18}F -FDG-PET/TC. Un estudio previo realizado en los Países Bajos sugirió que su realización en pacientes de alto riesgo con bacteriemia por cocos Gram positivos podría ser coste-efectiva [56]. En todo caso, se requieren más estudios que permitan seleccionar con precisión aquellos pacientes con BSA que más se beneficiarían de una ^{18}F -FDG-PET/TC y así poder mejorar su eficiencia.

Las limitaciones de este artículo son, en primer lugar, que, al tratarse de un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva, la cohorte original no fue diseñada específicamente con el objetivo de evaluar la rentabilidad de esta técnica en los pacientes con BSA. Sin embargo, se intentó reducir el sesgo en la evaluación de los cambios en el manejo clínico mediante la revisión por consenso de dos especialistas en enfermedades infecciosas. En segundo lugar, al ser un estudio unicéntrico, el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño. Finalmente, no existe un grupo control y no se pudo comparar el impacto de no realizar esta técnica, tanto en el manejo clínico como en la mortalidad, en un grupo similar de pacientes con BSA. A pesar de estas limitaciones, se consideró que compartir nuestra experiencia podría contribuir a comprender mejor la utilidad de la ^{18}F -FDG-PET/TC en la BSA y que podría ayudar al diseño de futuros estudios prospectivos.

En resumen, nuestros resultados indican que en pacientes seleccionados con BSA, especialmente en aquellos con dispositivos endovasculares y un origen desconocido de la infección, la ^{18}F -FDG-PET/TC podría identificar focos infecciosos no detectados previamente y, en consecuencia, ayudar a optimizar su manejo clínico.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1) En pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de bajo riesgo, la secuenciación del tratamiento antibiótico a linezolid oral entre el día 3 y 9 de tratamiento podría ser una alternativa eficaz y segura al tratamiento parenteral estándar, al mismo tiempo que contribuiría a reducir la estancia hospitalaria.
- 2) La mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sigue siendo elevada a pesar de un buen cumplimiento con los indicadores de calidad de manejo clínico previamente publicados. Se requieren nuevos estudios para identificar otros factores modificables que permitan mejorar el pronóstico de esta infección
- 3) En pacientes seleccionados con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa/tomografía computarizada podría identificar focos infecciosos no detectados previamente y, en consecuencia, ayudar a optimizar su manejo clínico. Esta estrategia diagnóstica podría ser particularmente útil en pacientes con dispositivos endovasculares y en aquellos sin foco infeccioso previamente identificado.

8. LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

Partiendo de los artículos que componen la presente tesis doctoral se plantean diversas líneas potenciales de investigación para intentar mejorar el pronóstico de los pacientes con BSA.

En primer lugar, a la espera de los resultados del ensayo clínico SABATO, donde se evalúan varias opciones antibióticas para la secuenciación oral en pacientes con BSA de bajo riesgo, se podría diseñar un ensayo clínico de no-inferioridad para confirmar la eficacia y la seguridad de la secuenciación oral precoz con linezolid comparado con el tratamiento parenteral estándar en pacientes con BSA de bajo riesgo [91].

En segundo lugar, con el fin de evaluar los factores de riesgo relacionados con el huésped, el propio patógeno y el manejo clínico de los pacientes con BSA, habría que realizar estudios prospectivos multicéntricos a mayor escala. Un enfoque multi-ómico mejorado por análisis computacionales, como el de Wozniak *et al.*, podría contribuir a identificar factores de riesgo no conocidos y ayudar a predecir con precisión la mortalidad de los pacientes con BSA con el objetivo de avanzar hacia un manejo clínico más individualizado [115].

En tercer lugar, para poder incorporar eficientemente la ^{18}F -FDG-PET/TC en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con BSA habría que realizar un ensayo clínico controlado y aleatorizado, para poder determinar: (a) si la realización de la ^{18}F -FDG-PET/TC en pacientes con BSA tiene un impacto en la mortalidad; (b) qué subgrupo de pacientes con BSA se beneficiaría clínicamente de una ^{18}F -FDG-PET/TC; (c) cuándo es el momento idóneo de la infección para realizar la ^{18}F -FDG-PET/TC, y (d) en qué subgrupo de pacientes resultaría coste-efectiva la realización de una ^{18}F -FDG-PET/TC. En esta línea hay en marcha un ensayo clínico multicéntrico en Francia de pacientes con BSA comparando la práctica clínica

rutinaria con o sin ^{18}F -FDG-PET/TC en los primeros 14 días desde el hemocultivo inicial que podría responder algunas de las preguntas previamente formuladas [116].

A todo ello habría que sumar otros muchos aspectos del manejo clínico de la BSA que no están claramente definidos y que tendrían que evaluarse mediante estudios de alta calidad. Por ello, aunque la heterogeneidad clínica de la BSA y las dificultades de realizar ensayos clínicos con un tamaño muestral óptimo son grandes obstáculos por superar, la alta incidencia y mortalidad de la BSA requieren de un esfuerzo coordinado para intentar disminuir su incidencia y mejorar el pronóstico de los pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):751–62.
2. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):465–71.
3. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–61.
4. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect*. 2014;68(3):242–51.
5. Souli M, Ruffin F, Choi SH, Park LP, Gao S, Lent NC, et al. Changing Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results from a 21-Year, Prospective, Longitudinal Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1868–77.
6. Austin ED, Sullivan SS, Macesic N, Mehta M, Miko BA, Nematollahi S, et al. Reduced Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Retrospective Cohort Study of 2139 Patients: 2007-2015. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1666–74.
7. Nambiar K, Seifert H, Rieg S, Kern W V., Scarborough M, Gordon NC, et al. Survival following *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care. *J Infect*. 2018;77(6):516–25.

8. Bassetti M, Peghin M, Treccarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and predictors of early and late mortality. PLoS One. 2017;12(2):1–11.
9. Braquet P, Alla F, Cornu C, Goehringer F, Piroth L, Chirouze C, et al. Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2016;22(11):948.e1-948.e7.
10. Yaw LK, Robinson JO, Ho KM. A comparison of long-term outcomes after meticillin-resistant and meticillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: An observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2014;14(10):967–75.
11. Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M, et al. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 western European countries. Clin Infect Dis. 2009;49(7):997–1005.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
13. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137(10):791–7.
14. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Microbiol Rev. 2012;25(2):362–86.
15. Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JEJ, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):322–32.

16. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24 (12):890–6.
17. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):53–9.
18. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust.* 2001;175(5):264–7.
19. Jarraud S, Mougél C, Thioulouse J, Lina G, Meugnier H, Forey F, et al. Relationships between *Staphylococcus aureus* Genetic Background, Virulence Factors, agr Groups (Alleles), and Human Disease. *Infect Immun.* 2002;70(2):631–41.
20. Schweizer ML, Furuno JP, Sakoulas G, Johnson JK, Harris AD, Shardell MD, et al. Increased mortality with accessory gene regulator (agr) dysfunction in *Staphylococcus aureus* among bacteremic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1082–7.
21. Thompson TA, Brown PD. Association between the agr locus and the presence of virulence genes and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* using a *Caenorhabditis elegans* model. *Int J Infect Dis.* 2017;54:72–6.
22. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O’Sullivan MVN, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with

- Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. J Infect Dis. 2011;204(3):340–7.
23. López-Cortés LE, Velasco C, Retamar P, del Toro MD, Gálvez-Acebal J, de Cueto M, et al. Is reduced vancomycin susceptibility a factor associated with poor prognosis in MSSA bacteraemia? J Antimicrob Chemother. 2015;70(9):2652–60.
24. Fernández-Hidalgo N, Ribera A, Larrosa MN, Viedma E, Origüen J, de Alarcón A, et al. Impact of *Staphylococcus aureus* phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis. A multicentre, longitudinal, prospective, observational study. Clin Microbiol Infect. 2018;24(9):985–91.
25. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. Clin Infect Dis. 1998;27(3):478–86.
26. Fowler VG, Justice A, Moore C, Benjamin DK, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2005;40(5):695–703.
27. Marchaim D, Kaye KS, Fowler VG, Anderson DJ, Chawla V, Golan Y, et al. Case-control study to identify factors associated with mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Clin Microbiol Infect. 2010;16(6):747–52.
28. Bai AD, Agarwal A, Steinberg M, Showler A, Burry L, Tomlinson GA, et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective

- endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2017;23(12):900–6.
29. Horino T, Hori S. Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Infect Chemother. 2020;26(2):162–9.
30. Fowler VG, Jr, Olsen MK, Corey G, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med. 2003;163(17):2066–72.
31. Khatib R, Johnson LB, Fakhri MG, Riederer K, Khosrovaneh A, Tabriz MS, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. Scand J Infect Dis. 2006;38(1):7–14.
32. Kuehl R, Morata L, Boeing C, Subirana I, Seifert H, Rieg S, et al. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20(12):1409–17.
33. Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, et al. Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. Clin Infect Dis. 2020;70(4):566–73.
34. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh MD, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. Clin Infect Dis. 2003;37(6):794–9.
35. Ringberg H, Thorén A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. Infection. 2000;28(3):132–6.
36. Zimmerli W, Lautenschlager S, Herzog C. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: Evaluation of different clinical case definitions. Clin Infect Dis. 1993;16(4):567–73.

37. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. Arch Intern Med. 2002;162(1):25–32.
38. Heriot GS, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. A Scenario-Based Survey of Expert Echocardiography Recommendations for Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia at Varying Risk for Endocarditis. JAMA Netw Open. 2020;3(4):1–9.
39. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. JAMA. 2014;312(13):1330–41.
40. Fowler VGJ, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol. 1997;30(4):1072–8.
41. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Infect Dis. 2015;61(1):18–28.
42. Tubiana S, Duval X, Alla F, Selton-Suty C, Tattevin P, Delahaye F, et al. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Infect. 2016;72(5):544–53.
43. Abu Saleh O, Fida M, Asbury K, Narichania A, Sotello D, Bosch W, et al. Prospective Validation of PREDICT and Its Impact on the Transesophageal Echocardiography Use in Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e1745–53.

44. Peinado-Acevedo JS, Hurtado-Guerra JJ, Hincapié C, Mesa-Abad J, Uribe-Delgado JR, Giraldo-Ramírez S, et al. Validation of VIRSTA and Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT) Scores to Determine the Priority of Echocardiography in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1151–7.
45. Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD, Krabbe PFM, Van Dijk APJ, Wanten GJA, et al. Metastatic infectious disease and clinical outcome in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species bacteremia. Medicine (Baltimore). 2012;91(2):86–94.
46. Cuijpers MLH, Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Krabbe PFM, Pickkers P, Van Dijk APJ, et al. Complicating infectious foci in patients with *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus* species bacteraemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26(2):105–13.
47. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PFM, van Dijk APJ, Cuijpers MLH, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. J Nucl Med. 2010;51(8):1234–40.
48. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Slieker K, Aarntzen EHJG, Kullberg BJ, Oever J Ten, et al. 18F-FDG PET/CT-guided treatment duration in patients with high-risk *Staphylococcus aureus* bacteremia: A proof of principle. J Nucl Med. 2019;60(7):998–1002.
49. Yildiz H, Reychler G, Rodriguez-Villalobos H, Orioli L, D’Abadie P, Vandeleene B, et al. Mortality in patients with high risk *Staphylococcus aureus* bacteremia undergoing or not PET-CT: A single center experience. J Infect Chemother. 2019;25(11):880–5.
50. Brøndserud MB, Pedersen C, Rosenvinge FS, Høilund-Carlsen PF, Hess S. Clinical value of FDG-PET/CT in bacteremia of unknown origin with catalase-negative gram-

- positive cocci or *Staphylococcus aureus*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(6):1351–8.
51. Ghanem-Zoubi N, Kagna O, Abu-Elhija J, Mustafa-Hellou M, Qasum M, Keidar Z, et al. Integration of FDG-PET/CT in the Diagnostic Workup for *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Prospective Interventional Matched-cohort Study. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e3859–66.
52. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. Circulation. 2015;132(12):1113–26.
53. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG, Janssen MJR, De Geus-Oei L-F, Wertheim HFL, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT Optimizes Treatment in *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Is Associated with Reduced Mortality. J Nucl Med. 2017;58(9):1504–10.
54. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, Esposito-Farèse M, Ilic-Habensus E, Leclercq F, et al. Impact of Systematic Whole-body ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter TEPvENDO Study. Clin Infect Dis. 2021;73(3):393–403.
55. Pizzi MN, Fernández-Hidalgo N. Optimizing the diagnostic workup of infective endocarditis: An urgent need for studies focused on defining the decision-making process. J Nucl Cardiol. 2020;27(2):609–11.

56. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Kullberg BJ, Adang EMM, Oyen WJG. Cost-effectiveness of routine ^{18}F -FDG PET/CT in high-risk patients with gram-positive bacteremia. *J Nucl Med*. 2011;52(11):1673–8.
57. Chong YP, Park SJ, Kim HS, Kim ES, Kim MN, Park KH, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: A prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Med (United States)*. 2013;92(2):98–108.
58. Weber Z, Ariano R, Lagacé-Wiens P, Zelenitsky S. Multifaceted antibiotic treatment analysis of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):674–9.
59. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2658–65.
60. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):818–27.
61. Shi C, Xiao Y, Zhang Q, Li Q, Wang F, Wu J, et al. Efficacy and safety of cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–9.
62. Allen JM, Bakare L, Casapao AM, Klinker K, Childs-Kean LM, Pomputius AF. Cefazolin Versus Anti-Staphylococcal Penicillins for the Treatment of Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infection: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):671–86.

63. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):361–7.
64. Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. Comparison of outcomes in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia who are treated with β -lactam vs vancomycin empiric therapy: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–9.
65. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(10):1581–6.
66. Baltas I, Stockdale T, Tausan M, Kashif A, Anwar J, Anvar J, et al. Impact of antibiotic timing on mortality from Gram-negative bacteraemia in an English district general hospital: The importance of getting it right every time. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):813–9.
67. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3).
68. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(6):CD007022.

69. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2009;48(2):203–12.
70. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):335–44.
71. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):621–9.
72. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):923–9.
73. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1481–90.
74. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003;36(2):159–68.
75. Muñoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, Marín M, Ramallo V, Bouza E, et al. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(2):211–5.
76. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med*. 1982;97(4):496–503.

77. Fowler VGJ, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355(7):653–65.
78. Cheng MP, Lawandi A, Butler-Laporte G, De l'Étoile-Morel S, Paquette K, Lee TC. Adjunctive Daptomycin in the Treatment of Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e196–203.
79. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E, Tilley R, Greig J, et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10121):668–78.
80. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin with vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients with MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(6):527–37.
81. Pujol M, Miró J-M, Shaw E, Aguado J-M, San-Juan R, Puig-Asensio M, et al. Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):1517–25.
82. Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, et al. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5):1–10.

83. McCreary EK, Kullar R, Geriak M, Zasowski EJ, Rizvi K, Schulz LT, et al. Multicenter cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia receiving daptomycin plus ceftaroline compared with other MRSA treatments. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):1–7.
84. Eichenberger EM, Fowler VG, Holland TL. Duration of antibiotic therapy for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the long and the short of it. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):536–8
85. Holland TL, Raad I, Boucher HW, Anderson DJ, Cosgrove SE, Suzanne Aycock P, et al. Effect of algorithm-based therapy vs usual care on clinical success and serious adverse events in patients with staphylococcal bacteremia a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(12):1249–58.
86. Chong YP, Moon SM, Bang KM, Park HJ, Park SY, Kim MN, et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1150–6.
87. Abbas M, Rossel A, de Kraker MEA, von Dach E, Marti C, Emonet S, et al. Association between treatment duration and mortality or relapse in adult patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):626–31.
88. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Executive summary of the 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):626–32.

89. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, Genné D, Bregenzer T, Flueckiger U, et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1285–92.
90. Holland TL. Early Oral Antibiotic Switch for *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Many Are Called, but Few Are Chosen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00317-20.
91. Kaasch AJ, Fätkenheuer G, Prinz-Langenohl R, Paulus U, Hellmich M, Weiß V, et al. Early oral switch therapy in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):450.
92. Dagher M, Fowler VG, Wright PW, Staub MB. A Narrative Review of Early Oral Stepdown Therapy for the Treatment of Uncomplicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Yay or Nay. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):ofaa151.
93. Bupha-Intr O, Blackmore T, Bloomfield M. Efficacy of Early Oral Switch with β -Lactams for Low-Risk *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e02345-19.
94. Thwaites GE, United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). The Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in the United Kingdom and Vietnam: A Multi-Centre Evaluation. *PLoS One*. 2010;5(12):e14170.
95. Ten Oever J, Jansen JL, Van Der Vaart TW, Schouten JA, Hulscher MEJL, Verbon A. Development of quality indicators for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(11):3344–51.
96. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the

- quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2013;57(9):1225–33.
97. Borde JP, Batin N, Rieg S, Feik R, Reimling C, Kern W V., et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. Infection. 2014;42(4):713–9.
98. Nguyen CT, Gandhi T, Chenoweth C, Lassiter J, Dela Pena J, Eschenauer G, et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. J Antimicrob Chemother. 2015;70(12):3390–6.
99. Townsend J, Pelletier J, Peterson G, Matulevicius S, Sreeramoju P. Quality Improvement of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Management and Predictors of Relapse-free Survival. Am J Med. 2016;129(2):195–203.
100. Wenzler E, Wang F, Goff DA, Prier B, Mellett J, Mangino JE, et al. An Automated, Pharmacist-Driven Initiative Improves Quality of Care for *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Infect Dis. 2017;65(2):194–200.
101. Smith JR, Frens JJ, Snider CB, Claeys KC. Impact of a pharmacist-driven care package on *Staphylococcus aureus* bacteremia management in a large community healthcare network: A propensity score-matched, quasi-experimental study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018;90(1):50–4.
102. Pérez-Rodríguez MT, Sousa A, López-Cortés LE, Martínez-Lamas L, Val N, Baroja A, et al. Moving beyond unsolicited consultation: Additional impact of a structured intervention on mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2019;74(4):1101–7.

103. Remtulla S, Zurek K, Cervera C, Hernandez C, Lee MC, Hoang HL. Impact of an Unsolicited, Standardized Form-Based Antimicrobial Stewardship Intervention to Improve Guideline Adherence in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4):1–7.
104. Goto M, Schweizer ML, Vaughan-Sarrazin MS, Perencevich EN, Livorsi DJ, Diekema DJ, et al. Association of evidence-based care processes with mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia at Veterans Health Administration hospitals, 2003-2014. *JAMA Intern Med*. 2017;177(10):1489–97.
105. Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Yokota I, Takakura S, Teramukai S, et al. Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus* bacteremia resulted in better prognosis. *Infection*. 2017;45(1):83–91.
106. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1451–61.
107. Paulsen J, Solligård E, Damås JK, DeWan A, Åsvold BO, Bracken MB. The impact of infectious disease specialist consultation for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: A systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):1–10.
108. Vogel M, Schmitz RPH, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2015;72(1):19-28.
109. Rieg S, Joost I, Weiß V, Peyerl-Hoffmann G, Schneider C, Hellmich M, et al. Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus*

- bacteraemia—a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):406.e1-406.e8.
110. Choi S-H, Dagher M, Ruffin F, Park LP, Sharma-Kuinkel BK, Souli M, et al. Risk Factors for Recurrent *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):1891–9.
111. Walker TM, Bowler ICJW, Bejon P. Risk factors for recurrence after *Staphylococcus aureus* bacteraemia. A retrospective matched case-control study. *J Infect.* 2009;58(6):411–6.
112. Doernberg SB, Lodise TP, Thaden JT, Munita JM, Cosgrove SE, Arias CA, et al. Gram-positive bacterial infections: Research priorities, accomplishments, and future directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis.* 2017;64(suppl_1):S24–9.
113. DiNubile MJ. Noninferior Antibiotics: When Is “Not Bad” “Good Enough”? *Open forum Infect Dis.* 2016;3(3):ofw110.
114. Fowler Jr. VG, Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis.* 1999;179(5):1157–61.
115. Wozniak JM, Mills RH, Olson J, Caldera JR, Sepich-Poore GD, Carrillo-Terrazas M, et al. Mortality Risk Profiling of *Staphylococcus aureus* Bacteremia by Multi-omic Serum Analysis Reveals Early Predictive and Pathogenic Signatures. *Cell.* 2020;182(5):1311-1327.e14.
116. University Hospital, Montpellier. Impact of 18 FDG PET/CT on the management of patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (TEPSTAR). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03419221> [last accessed November 2021].

10. ANEXO

10. ANEXO

Impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT on the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective observational study. Suanzes P*, Willekens R*, Puig-Asensio M, Pizzi MN, Roque A, Barios M, Simó M, Rodríguez-Pardo D, Larrosa MN, Fernández-Hidalgo N, Almirante B. *Primera autoría compartida. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2022.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

Enlace a la publicación digital: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.11.013>

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

DOI: 10.1016/j.eimc.2021.11.013.

