

**Validación Colombiana de dos escalas para predecir el riesgo de endocarditis infecciosa y determinar la prioridad de ecocardiografía en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.**

Juan Sebastián Peinado-Acevedo,<sup>1,2</sup> Juan José Hurtado-Guerra,<sup>1,2</sup> Carolina Hincapié-Osorno,<sup>2,3</sup> Juanita Mesa-Abad,<sup>2</sup> José Roberto Uribe-Delgado,<sup>2</sup> Santiago Giraldo-Ramírez,<sup>5</sup> Paula A. Lengerke-Díaz,<sup>6</sup> Fabián Jaimes,<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC)

<sup>4</sup> Dirección de Investigación. Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Departamento de Cardiología. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>6</sup> Division of Hematology and Clinical Oncology. Mayo Clinic, Scottsdale, AZ. United States.

**Palabras clave:** Endocarditis, *Staphylococcus aureus*, Infecciones Estafilocócicas, Bacteriemia, Ecocardiografía.

**Key words:** Endocarditis, *Staphylococcus aureus*, Staphylococcal Infections, Bacteremia, Echocardiography.

**Autor de correspondencia:**

Juan Sebastian Peinado Acevedo  
e-mail: [juan.peinado@udea.edu.co](mailto:juan.peinado@udea.edu.co)  
teléfono: +57 318 366 2985.

## **Resumen:**

### **Introducción**

La endocarditis infecciosa secundaria a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* tiene alta morbimortalidad. El uso sistemático de ecocardiografía en BSA es discutido. El propósito de nuestro estudio fue validar la escala VIRSTA y PREDICT para predicción del riesgo de endocarditis infecciosa en pacientes colombianos con bacteriemia por *S. aureus* y así determinar la necesidad de ecocardiografía.

### **Metodología:**

Cohorte retrospectiva en pacientes hospitalizados con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en dos instituciones de alta complejidad de Medellín, Colombia entre 2012-2018. Se estableció el diagnóstico de endocarditis infecciosa con base en los criterios de Duke modificados. Se calculó el puntaje VIRSTA y PREDICT con los datos recolectados y se calculó el rendimiento operativo de ambas escalas.

### **Resultados:**

En el análisis final se incluyeron 922 pacientes, 62 (6.7%) fueron diagnosticados con endocarditis infecciosa. La frecuencia de endocarditis infecciosa en pacientes con escala VIRSTA negativa fue de 0.44% (2/454). La frecuencia de endocarditis infecciosa en paciente con escala PREDICT negativa al día 5 fue de 4.8% (30/622). La sensibilidad y valor predictivo negativo de la escala VIRSTA fue de 96.7% y 99.5%, respectivamente. Para la escala PREDICT al día 5, la sensibilidad y valor predictivo negativo fueron de 51.6% y 95.1%, respectivamente. La capacidad discriminadora, dada por el área bajo la curva, fue de 0.86 para la escala VIRSTA, y de 0.64 para la escala PREDICT.

### **Conclusiones:**

En pacientes con VIRSTA negativo la realización sistemática de ecocardiografía podría ser innecesaria debido a la baja frecuencia de endocarditis infecciosa. En pacientes con PREDICT negativo, a pesar de la baja frecuencia de EI, no es seguro omitir la realización de ecocardiografía.

## **Introducción:**

La infección por *Staphylococcus aureus* (SA) es una de las principales causas de bacteriemia en el mundo y su incidencia varía entre 14 a 65 casos/100.000 habitantes/año, según el tipo de población estudiada (1–3). La mortalidad debida a bacteriemia por SA (BSA) es del 21 al 27%, según lo reportado en la mayoría de series y cohortes, pero puede llegar hasta el 40% en estudios observacionales o disminuirse a un 15% en ensayos aleatorizados (4–6). Por otra parte, la endocarditis infecciosa (EI) corresponde a un proceso infeccioso del endocardio que usualmente compromete las válvulas y/o estructuras adyacentes. Tiene una incidencia estimada de 2 - 10 casos/100.000 habitantes/año y puede llegar hasta 20 casos/100.000 habitantes/año en personas ancianas (7). El SA explica entre el 15 y el 38% de todas las EI y conlleva mayor mortalidad, comparada con la EI por otras etiologías bacterianas, lo cual lo hace en un escenario devastador (8–10).

La frecuencia de EI en el escenario de BSA varía de un 5% hasta un 46%, un amplio rango que se explica, entre otras cosas, por la variabilidad en la prevalencia de factores de riesgo para EI en los diferentes estudios (10,11). Entre los factores de riesgo más importantes están la presencia de dispositivos intracardiacos (válvulas protésicas, marcapasos o re-sincronizadores), el antecedente de endocarditis, el sitio de adquisición de la bacteriemia y la presencia de fenómenos embólicos, entre otros (10,12–14). La mayoría de guías y consensos de expertos sugieren, con grados de recomendación variables, la realización de ecocardiografía de forma sistemática en los pacientes con BSA (15–22). Sin embargo, a pesar de esta recomendación, la solicitud de la ecocardiografía solo se realiza en 40-70% de los casos (12,23,24); lo cual indica que es una práctica clínica debatida y que se requieren más estudios para recomendar su uso rutinario. Una de las propuestas aceptadas es clasificar a los pacientes con BSA de acuerdo con su probabilidad pre-prueba de tener EI, e identificar aquellos que son de muy bajo riesgo (25) para evitar la realización innecesaria de ecocardiografía. Para este fin se han desarrollado escalas de predicción de riesgo, dentro de las cuales las más citadas y de mayor reconocimiento son la escalas Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool

(PREDICT, por sus siglas en inglés) y la VIRSTA (26,27), sin embargo, no se encuentran validadas en población Colombiana.

El objetivo de este trabajo fue realizar una validación de las escalas PREDICT y VIRSTA en pacientes con BSA atendidos en dos instituciones de alta complejidad de la ciudad de Medellín, Colombia.

### **Materiales y métodos:**

#### *Diseño y fuente de los datos:*

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva para validación externa en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) y en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), centros de alta complejidad en Medellín, Colombia. Se incluyeron todos los pacientes adultos ( $\geq 18$  años) hospitalizados entre enero 2012 y diciembre 2018 en HUSVF y entre enero 2013 y diciembre del 2016 en HPTU.

Los pacientes fueron identificados por medio de los reportes de microbiología de hemocultivos positivos para SA en cada una de las instituciones, posteriormente se buscaron los registros de historia clínica a partir del número de identificación del paciente y del episodio.

#### *Participantes.*

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de BSA y se siguieron desde el inicio de la hospitalización hasta el final de la misma. Aquellos que fueron remitidos a otras instituciones fueron excluidos.

La BSA fue definida por la presencia de al menos 1 hemocultivo positivo para SA y en el cual el médico tratante haya descartado colonización o error de laboratorio. La bacteriemia fue clasificada como nosocomial, asociada al cuidado de la salud o adquirida en la comunidad según las definiciones de Friedman (28). Se consideró bacteriemia persistente como la presencia de hemocultivos positivos luego de 48 horas de inicio del manejo antibiótico. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a las guías institucionales y a criterio de los médicos tratantes.

#### *Desenlaces:*

El desenlace primario fue la ocurrencia de EI durante el evento de BSA. Se definió según los criterios de Duke modificados (**Tabla 1, Anexo 1**) (29). Los encargados

de la recolección de datos eran conscientes de la presencia o no de EI, debido al carácter retrospectivo del estudio.

*Escalas de predicción:*

La escala VIRSTA (26) consiste en 10 variables clínicas que se deben evaluar en las primeras 48 horas de la documentación de la BSA, e incluyen: embolia cerebral o periférica, meningitis, dispositivos intracardiacos permanentes, antecedente de EI, uso de drogas intravenosas, enfermedad valvular preexistente, osteomielitis vertebral, adquisición en la comunidad, sepsis grave o choque séptico y proteína C reactiva >19 mg/dL y posteriormente la documentación de bacteriemia persistente (>48 horas), con diferente valor para cada una de las variables. Un puntaje  $\geq 3$  puntos se considera alto riesgo (positivo) para EI o en caso contrario ( $\leq 2$ , negativo) se considera bajo riesgo de EI (**Tabla 2, Anexo 1**).

La escala PREDICT (27) consiste en una puntuación en 2 días diferentes (día 1 y día 5). El día 1 incluye como variables el sitio de adquisición de la BSA y la presencia de dispositivos electrónicos intracardiacos. La puntuación del día 5 incluye adicionalmente, la presencia de bacteriemia prolongada a las 72 horas. El punto de corte para el día 1 es  $\geq 4$  puntos (positivo) y para el día 5 es  $\geq 2$  (positivo), en caso contrario (día 1 < 4 puntos y día 5 < 2 puntos), se considera negativo (**Tabla 3, Anexo 1**). Durante la recolección de datos no se conocía el puntaje final de las escalas de predicción clínica.

*Tamaño de muestra:*

Dado el carácter retrospectivo del estudio, el método de muestreo fue no probabilístico por conveniencia y no se calculó formalmente un tamaño de muestra. Se esperaba recolectar la totalidad de pacientes identificados en el período de estudio en las dos instituciones.

*Manejo de datos faltantes:*

Se recolectaron los datos demográficos, antecedentes, variables clínicas, paraclínicas, microbiológicas y ecocardiográficas requeridas para validar ambas escalas a partir de los registros de historia clínica por parte de personal capacitado. Se realizó un análisis de imputación múltiple para los datos faltantes en las variables proteína C reactiva y bacteriemia persistente, tomando como valores

independientes la edad, infección por virus de inmunodeficiencia humana, fiebre, fiebre persistente, hipotensión al momento de hemocultivos, sepsis, choque séptico, endocarditis infecciosa y mortalidad. Adicionalmente se realizó un análisis de todos los casos completos y otro análisis de los casos que tuvieron ecocardiografía (análisis de sensibilidad).

#### *Análisis estadístico:*

Se realizó un análisis descriptivo de toda la población en estudio, se incluyó otros factores asociados con EI que han sido reconocidos en publicaciones previas, adicionales a los contenidos en las escalas (como hemodiálisis, fuente de la bacteriemia, siembras hematógenas, duración de síntomas, fiebre persistente, comorbilidades como enfermedad renal crónica o diabetes) (26,27,30,31). Las variables continuas son presentadas como medianas con rango intercuartil y las variables categóricas usando porcentajes. Para cada una de las escalas se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de probabilidades de la escala positiva (LR+, por sus siglas en inglés) y negativa (LR-). Además, se analizó la discriminación por medio del área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC-ROC) y la calibración se determinó por medio de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ( $p > 0.05$ ) (32).

Los análisis estadísticos se realizaron con el software Stata 14 ® y los resultados se presentan con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. El estudio fue aprobado por el comité de ética médica de ambas instituciones. Se siguieron los estándares de publicación dados por el Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis guidelines (TRIPOD, por sus siglas en inglés) (33).

#### **Resultados:**

Se identificaron 1015 casos de BSA y fueron excluidos 93 pacientes por diferentes razones (**Figura 1**), para una muestra final de 922 casos. La mediana de edad fue 57 años (IQR 41-69 años) y el 55.5% (n = 512) de los pacientes fueron hombres. El

principal lugar de adquisición fue nosocomial (n = 478, 51.8%), seguido del asociado al cuidado de la salud (n = 296, 32.1%) y el adquirido en la comunidad (n = 148, 16%). El 45.5% (n = 420) de los pacientes tenían catéter venoso central y el 39.4% (n = 364) estaban en hemodiálisis, el 8.7% (n = 81) tenían valvulopatía nativa previa moderada o grave y el 1.9% (n = 18) tenían prótesis valvular. Se aisló SA meticilino-resistente (SAMR) en el 26.3% (n = 243) de los casos. La fuente más frecuente de la BSA fue catéter venoso central/catéter de hemodiálisis con 347 casos (37.6%), seguido de piel y tejidos blandos (n = 224, 24.3%), flebitis/catéter periférico (n = 132, 14.3%) y de origen desconocido (n = 129, 13.9%). Se realizó ecocardiografía en 600 casos (65%), de estos, 439 (73.1%) tenían al menos una proyección transesofágica y el resto transtorácica (**Tabla 1 y 2**).

Hubo 62 casos de EI definitiva (6.72%) con base en los criterios de Duke modificados: 47 casos por dos criterios mayores y 15 por un criterio mayor más 3 criterios menores. Del total de pacientes con VIRSTA negativo, 2 tuvieron EI (0.44%, 2/454), en caso de VIRSTA positivo, 60 tuvieron EI (12.8%, 60/468). Cuando el PREDICT al día 5 fue negativo, hubo 30 casos de EI (4.8%, 30/622) y cuando el PREDICT al día 5 fue positivo hubo 32 casos de EI (10.6%, 32/300).

La mediana en la puntuación VIRSTA fue 7 (RIQ 4 - 9) vs 2 (RIQ 1-4), la puntuación PREDICT en el día 1 fue 1 (RIQ 0 - 2) vs 0 (RIQ 0 - 1) y en el día 5 fue 2 (RIQ 1-3) vs 1 (RIQ 0 - 2), en pacientes con y sin EI, respectivamente (**Tabla 3**.) La sensibilidad y especificidad para VIRSTA fue de 96.7% y 52.5%, y para la escala PREDICT en el día 5 fue 51.6% y 68.8%, respectivamente. El LR- fue de 0.06 para VIRSTA y 0.7 para PREDICT día 5 (**Tabla 4**). El área bajo la curva ROC fue 0.86 (IC 95% = 0.82-0.90) para VIRSTA, 0.60 (IC 95% = 0.53-0.67) para PREDICT en el día 1 y 0.64 (IC 95% = 0.57-0.71) para PREDICT en el día 5 (**Figura 2**). La calibración de los modelos no fue adecuada en la población de estudio, de acuerdo con el estadístico de Hosmer-Lemeshow en el puntaje VIRSTA (p=0.01), a diferencia del PREDICT día 5 (p=0.16) y del PREDICT día 1 (p=0.17). El rendimiento de las escalas fue similar al realizar el análisis por imputación múltiple, el análisis

de los casos completos y el análisis de los casos que tenían ecocardiografía (**Tabla 4 y 5, anexo 1**).

### **Discusión:**

Este es el primer estudio de validación externa de las escalas VIRSTA y PREDICT, las cuales fueron desarrolladas para predecir el riesgo de EI y determinar la prioridad de ecocardiografía en adultos con BSA. Demostramos que la escala VIRSTA tuvo mejor capacidad discriminatoria comparada con la escala PREDICT al día 1 y 5. Sin embargo, la escala PREDICT al día 1 y día 5 fueron las únicas que lograron calibración según la prueba de Hosmer-Lemeshow. La capacidad de discriminación de la escala VIRSTA (0.86 en la AUC-ROC), indica que identifica de forma adecuada a los pacientes de mayor y menor riesgo de EI; mientras la ausencia de calibración demuestra que no estima bien el riesgo en aquellos que no son clasificados con bajo riesgo de EI (34).

La escala VIRSTA se derivó de una cohorte prospectiva de adultos hospitalizados en 8 centros universitarios de tercer nivel en Francia con 2008 pacientes (26) y la escala PREDICT fue desarrollada en a partir de una cohorte retrospectiva en Mayo Clinic Rochester con 678 pacientes (27). Nuestra cohorte (n=922) proviene de dos centros de alta complejidad y en comparación con los estudios mencionados hay diferencias y similitudes para considerar. Tenemos pacientes más jóvenes (mediana edad 57 años vs 67 años en VIRSTA y 64 años en PREDICT) con alta frecuencia de infecciones nosocomiales y de SAMR; el foco principal fueron los catéteres venosos centrales, probablemente debido al elevado número de pacientes con enfermedad renal crónica y en hemodiálisis (39% vs 10% en VIRSTA y 12% en PREDICT); menor frecuencia de dispositivos intracardiacos y EI previa (1% vs 17% en VIRSTA y 18% en PREDICT) y un número reducido de usuarios de drogas intravenosas (0.1% vs 3.1% en VIRSTA y 2% en PREDICT). Como similitudes, hubo una frecuencia similar de bacteriemia persistente, complicaciones extracardiacas (embolia cerebral y periférica, meningitis, osteomielitis vertebral) y mortalidad (entre 20–25%). Posiblemente la menor frecuencia de factores de riesgo para EI explica

la menor prevalencia de la misma en nuestro estudio (6.7% vs 11% en VIRSTA y 13% en PREDICT. (24,26). La frecuencia de realización de ecocardiografía fue comparable con los estudios iniciales y con otros estudios (aproximadamente 2/3 de los pacientes) (3,35).

La sensibilidad y el VPN de la escala VIRSTA en nuestra cohorte de validación es similar a la de la cohorte de derivación (96.7% vs. 95.3% y 99.5% vs. 98.9%, respectivamente). Sin embargo, existe discrepancia en la sensibilidad y VPN de la escala PREDICT entre nuestra cohorte de validación y la cohorte de derivación. Esto podría ser debido a la falta de realización de hemocultivos de control en 224 pacientes.

En nuestro estudio la sensibilidad de la escala PREDICT al día 1 fue 4.8% y el VPN 93.5% vs. 21.2% y 89.4%, respectivamente, en el estudio original. En el día 5, la sensibilidad y VPN en nuestro estudio fue de 51.6% y 95.1%, respectivamente, comparado con una sensibilidad y VPN de 94% y 97.9% en el estudio original de la escala PREDICT. La baja sensibilidad de PREDICT día 1 se explica por los criterios estrictos para la realización precoz de la ecocardiografía.

El valor predictivo negativo de la escala VIRSTA y PREDICT al día 5 fue superior al 95%; sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores predictivos son modificados por la prevalencia de la enfermedad, que en nuestro estudio fue de 6.7%. De mayor utilidad clínica es el LR- que tuvo la escala VIRSTA, el cual fue de 0.06. Con estos datos, tomando nuestra prevalencia de EI, un paciente con BSA con puntaje VIRSTA negativo tiene una probabilidad de EI de sólo 0.4%. Por el contrario, un paciente con BSA con PREDICT al día 5 negativo, tiene una probabilidad de EI de 4.6%. Las escalas VIRSTA y PREDICT tienen un VPP y LR+ bajo. En el puntaje VIRSTA el LR+ fue de 2, es decir, que, tomando la prevalencia de EI en nuestro estudio, un paciente con BSA y puntaje VIRSTA positivo tiene una probabilidad de 13.4% de tener EI.

De los 62 casos de EI, hubo 2 casos con VIRSTA negativo (falsos negativos) y 30 casos con PREDICT negativo. Los falsos negativos del VIRSTA con EI correspondieron a un caso de BSA nosocomial secundario a neumonía asociada al ventilador y falleció rápidamente, lo cual no permitió la realización de hemocultivos de control; en el otro caso se documentó una vegetación de 2 mm en la ecocardiografía y no se pudo establecer con certeza la presencia de émbolos sépticos debido a que se limitaron estudios diagnósticos por la presencia de neoplasia maligna con metástasis multifocal.

Teniendo en cuenta nuestros hallazgos y los estudios originales, la principal utilidad de las escalas es la capacidad de descartar EI con base en un VPN alto y un LR < 0.1. La presencia de un puntaje positivo en cualquiera de las 2 escalas es muy frecuente, pero su hallazgo no significa que exista EI (presente en menos de un 20% de los casos).

En caso de un puntaje VIRSTA negativo la probabilidad de EI es menor del 1%, por lo cual se podría considerar omitir la realización de ecocardiografía en estos pacientes. A diferencia del VIRSTA, en caso de tener un puntaje PREDICT negativo, la probabilidad de EI sigue siendo alta (4.6%), por lo cual no se podría omitir la realización de estudios adicionales. Según este análisis, en nuestra población se hubiese podido evitar el uso de ecocardiografía en 454 (49.2%) pacientes con VIRSTA negativo (<3 puntos), lo cual disminuiría los gastos asociados a la enfermedad y minimiza los riesgos asociados a la ecocardiografía. De las mayores fortalezas de las escalas de predicción clínica evaluadas, es que ambas evalúan de manera temprana la necesidad de evaluación ecocardiográfica y están basadas principalmente en variables clínicas que se obtienen fácilmente del cuidado usual del paciente. Sólo se requieren dos exámenes de laboratorio (PCR y hemocultivos de control), los cuales hacen parte del cuidado rutinario de los pacientes con SAB.

Entre las limitaciones del estudio esta su carácter retrospectivo y el porcentaje de datos faltantes de hemocultivos de control y PCR. Hubo un porcentaje considerable

de pacientes a los cuales no se les realizó ecocardiografía, lo que hace imposible descartar EI en estos casos. Algunos estudios realizan seguimiento a los pacientes para “descartar EI” luego de BSA, lo cual no fue posible de comprobar por el diseño de nuestro estudio. Para la escala VIRSTA, en ocasiones es difícil la documentación precoz de los eventos extra-cardiacos, debido a que en ocasiones las sospechas clínicas y/o confirmaciones por imagen son tardías con respecto a la realización de la ecocardiografía. Además, la inclusión de pacientes de 2 instituciones de alta complejidad hace que se incluyan pacientes con mayores comorbilidades y condiciones predisponentes a EI. Tamaño de muestra es una limitación, porque solo hubo 62 diagnósticos de EI, comparado con 221 casos (11.0%) en la cohorte de VIRSTA y 85 casos (13%) en la cohorte de PREDICT.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, pensamos que en pacientes con BSA con sospecha clínica de EI (soplo nuevo, falla cardíaca, embolia periférica o fenómenos inmunológicos, entre otros) o VIRSTA  $\geq 3$ , se debe realizar ecocardiografía de manera precoz e idealmente con una proyección transesofágica. Sin embargo, en aquellos con VIRSTA  $<3$  puntos la probabilidad de EI fue muy baja (0.44%), y la realización de ecocardiografía TE podría ser fútil en probabilidad pre-test menor de 1.1% (25) o 2% (36), ya que no ofrece beneficio en supervivencia ni en costoefectividad, respectivamente. Por tal razón, en este grupo de pacientes los esfuerzos deben estar dirigidos a optimizar las intervenciones que se espera que sean ampliamente beneficiosas (p. ej., antimicrobiano apropiado y control expedito de la fuente) (37). En pacientes en hemodiálisis, si bien son considerados como de menor riesgo de EI en el contexto de BSA (38), no es infrecuente encontrar trombos adheridos al catéter que, si bien no cumplen las definiciones operativas de EI, están potencialmente infectados y pueden modificar la conducta terapéutica. Por esta razón, hasta no contar con mayor evidencia recomendamos la realización sistemática de ecocardiografía en este grupo de pacientes.

## Referencias:

1. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: A review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):492–500.
2. Lyytikäinen O, Ruotsalainen E, Järvinen A, Valtonen V, Ruutu P. Trends and outcome of nosocomial and community-acquired bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* in Finland, 1995-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(6):399–404.
3. Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB, Everts R, et al. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Determination of factors affecting incidence and mortality. *Intern Med J.* 2001;31(2):97–103.
4. Hincapie C, Caraballo C, Tibaduiza M, Garces D, Echeverri L, Jaimes F. Clinical and microbiological characterization of bacteremia by *Staphylococcus aureus*. *Acta medica Colomb.* 2018;43(4):200–6.
5. 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.
6. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E, Tilley R, Greig J, et al. Articles Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia ( ARREST ): a multicentre , randomised , double-blind , placebo-controlled trial. 2017;6736(17).
7. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:1–23.
8. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1425–33.
9. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of *staphylococcus aureus* in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1230–9.
10. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Auckl).* 2017;0(0):1–18.

11. Hoerr V, Franz M, Pletz MW, Diab M, Niemann S, Faber C, et al. *S. aureus* endocarditis: Clinical aspects and experimental approaches. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(6):640–52.
12. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis - A prospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5):1–14.
13. Rasmussen R V., Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: The value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(6):414–20.
14. 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.
15. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Jama.* 2014;312(13):1330.
16. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, *European Heart Journal.* 2015. 3075-3123 p.
17. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):269–89.
18. 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).
19. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42.

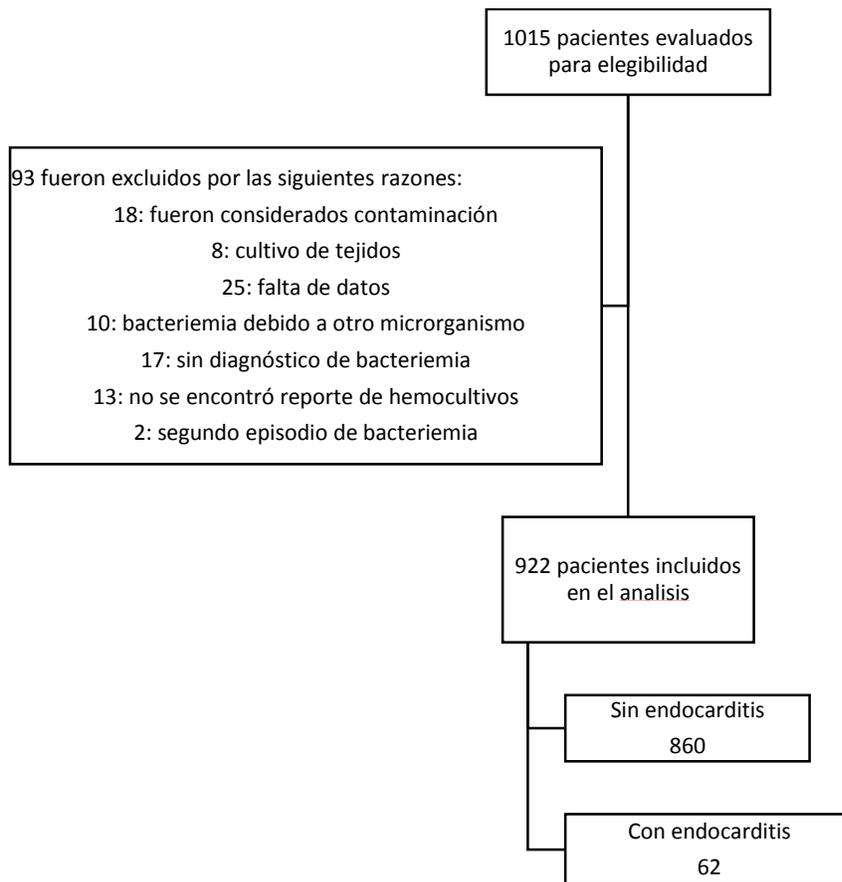
20. Chambers DRMGRCBHJMMVGFJASBAWKLOPAPPMST. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *JAMA*. 2010;169(5):463–73.
21. Oever J, Jansen L, Vaart TW Van Der, Schouten JA, Hulscher MEJL. Development of quality indicators for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. 2019;1–8.
22. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):625.e1-625.e23.
23. Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, et al. Prioritizing echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. 2013;(October 2012):444–9.
24. 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.
25. Heriot GS, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. What risk of endocarditis is low enough to justify the omission of transoesophageal echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia? A narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;
26. 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.
27. Infectious C, Advance D. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. 2015;1–31.
28. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Article Health Care – Associated Bloodstream Infections in Adults : A Reason

To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. 2013;791–8.

29. Haug RH. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52(11):1225.
30. Salvador VBD, Chapagain B, Joshi A, Brennessel DJ. Clinical risk factors for infective endocarditis in staphylococcus aureus bacteremia. *Texas Hear Inst J.* 2017;44(1):10–5.
31. Heriot GS, Cronin K, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. Criteria for Identifying Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia Who Are at Low Risk of Endocarditis: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):1–7.
32. Shah ND, Steyerberg EW, Kent DM. Big data and predictive analytics: Recalibrating expectations. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(1):27–8.
33. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):55–63.
34. Van Calster B, Vickers AJ. Calibration of risk prediction models: Impact on decision-analytic performance. *Med Decis Mak.* 2015;35(2):162–9.
35. 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.
36. Rosen AB, Fowler VG, Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia. *Ann Intern Med.* 1999;130(10):810–20.
37. Heriot GS, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. Benefit of Echocardiography in Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia at Low Risk of Endocarditis. (2).
38. 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.

**Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes analizados**



**Tabla 1. Características basales, presentación clínica y mortalidad intrahospitalaria.**

| <b>Características basales</b>                       | <b>Total<br/>N=922</b> | <b>No<br/>Endocarditis<br/>infecciosa<br/>N=860</b> | <b>Endocarditis<br/>infecciosa<br/>N=62</b> |
|--|------------------------|---|---|
| <b>Edad en años (RIC)</b>                            | 57 (41-69)             | 57 (39-69)  | 58 (48-66)                                  |
| <b>Género (masculino)</b>                            | 512 (55.5)             | 485 (56.4)  | 27 (43.5)                                   |
| <b>Insuficiencia cardíaca</b>                        | 169 (18.3)             | 153 (17.7)  | 16 (25.8)                                   |
| <b>Enfermedad renal crónica</b>                      | 439 (47.6)             | 401 (46.6)  | 38 (61)                                     |
| <b>SIDA/VIH</b>                                      | 24 (2.6%)              | 24 (2.7%)   | 0 (0%)                                      |
| <b>Cardiodesfibrilador<br/>implantable</b>           | 5 (0.5)                | 4 (0.5)   | 1 (1.6)                                     |
| <b>Marcapasos permanente</b>                         | 22 (2.3)               | 17 (1.9%)   | 5 (8.0)                                     |
| <b>Resincronizador</b>                               | 1 (0.1)                | 1 (0.11)  | 0 (0)                                       |
| <b>Prótesis valvular</b>                             | 18 (1.9%)              | 15 (1.7%)   | 3 (4.8%)                                    |
| <b>Endocarditis infecciosa<br/>previa</b>            | 10 (1.0)               | 6 (0.7)   | 4 (6.4)                                     |
| <b>Valvulopatía nativa previa<br/>moderada-grave</b> | 81 (8.7)               | 65 (7.5)  | 16 (25.8)                                   |
| <b>Catéter venoso central</b>                        | 420 (45.5)             | 379 (44.0)  | 41 (66.1)                                   |
| <b>Hemodiálisis</b>                                  | 364 (39.4)             | 328 (38.1)  | 36 (58.0)                                   |

|  |            |            |            |
|--|------------|------------|------------|
| <b>Uso de drogas intravenosas</b>      | 1 (0.1)    | 1 (0.1)    | 0 (0)      |
| <b>Lugar de adquisición</b>            |            |            |            |
| <b>Nosocomial</b>                      | 478 (51.8) | 454 (52.7) | 24 (38.7)  |
| <b>Asociada al cuidado de la salud</b> | 296 (32.1) | 269 (31.2) | 27 (43.5)  |
| <b>Adquirida en la comunidad</b>       | 148 (16.0) | 137 (15.9) | 11 (17.7)  |
| <b>Sepsis grave</b>                    | 418 (45.3) | 366 (42.5) | 52 (83.8)  |
| <b>Choque séptico</b>                  | 206 (22.3) | 176 (20.4) | 30 (48.3)  |
| <b>APACHE II (IQR)</b>                 | 15 (10-19) | 15 (10-19) | 16 (11-21) |
| <b>Mortalidad intrahospitalaria</b>    | 233 (25.7) | 204 (23.7) | 29 (46.7)  |

**Tabla 2. Variables clínicas, microbiológicas y de laboratorio.**

| <b>Variable</b>  | <b>Total<br/>N = 922</b> | <b>No endocarditis<br/>infecciosa<br/>N = 860</b> | <b>Endocarditis<br/>infecciosa<br/>N = 62</b> |
|--|--------------------------|---|---|
| <b>Hipotensión al momento de hemocultivos</b>          | 96 (10.4)                | 85 (9.9)  | 11 (17.7)                                     |
| <b>Fiebre en el momento de la toma de hemocultivos</b> | 409 (44.3)               | 377 (43.8)  | 32 (51.6)                                     |
| <b>Duración de síntomas (N=921)</b>                    |                          |   |   |
| <b>&lt; 24 horas</b>                                   | 395 (42.8)               | 375 (43.6)  | 20 (32.2)                                     |
| <b>1-3 días</b>  | 237 (25.7)               | 217 (25.3)  | 20 (32.2)                                     |
| <b>&gt;3 días.</b>                                     | 289 (31.3)               | 267 (31.0)  | 22 (35.4)                                     |
| <b>Foco de la bacteriemia</b>                          |                          |   |   |
| <b>Piel y tejidos blandos</b>                          | 224 (24.3)               | 216 (25.1)  | 8 (12.9)                                      |
| <b>Flebitis/catéter periférico</b>                     | 132 (14.3)               | 127 (14.7)  | 5 (8.0)                                       |
| <b>Catéter central/catéter hemodiálisis</b>            | 347 (37.6)               | 312 (36.2)  | 35 (56.4)                                     |
| <b>Otro<sup>a</sup></b>                                | 222 (24%)                | 204 (23.5%)                                       | 14 (24.1%)                                    |
| <b>Complicaciones:</b>                                 |                          |   |   |

|  |             |             |            |
|--|-------------|-------------|------------|
| <b>Embolia periférica o cerebral</b>                 | 56 (6.0)    | 30 (3.4)    | 26 (41.9)  |
| <b>Meningitis</b>                                    | 11 (1.1)    | 6 (0.7)     | 5 (8.0)    |
| <b>Osteomielitis vertebral</b>                       | 19 (2.0)    | 16 (1.8)    | 2 (4.8)    |
| <b>Microbiología</b>                                 |             |             |            |
| <b>Estafilococo meticilino resistente (EAMR) %</b>   | 243 (26.3)  | 228 (26.5)  | 15 (24.1)  |
| <b>Bacteriemia persistente<sup>b</sup></b>           | 152 (16.4)  | 133 (15.4)  | 19 (30.6)  |
| <b>Urocultivo positivo con S. aureus<sup>b</sup></b> | 59 (6.4)    | 55 (6.4)    | 4 (6.4)    |
| <b>PCR &gt;19 mg/dL<sup>b</sup></b>                  | 443 (48.0%) | 405 (47.0%) | 38 (61.2%) |
| <b>Ecocardiografía</b>                               |             |             |            |
| <b>Realización de ecocardiografía</b>                | 600 (65.0)  | 540 (62.7)  | 60 (96.7)  |
| <b>Ecocardiografía trans-torácica</b>                | 161 (17.5)  | 157 (18.2)  | 4 (6.4)    |
| <b>Ecocardiografía trans-esofágica</b>               | 439 (47.6)  | 383 (44.5)  | 56 (90.3)  |

PCR: Proteína C reactiva.

a. Pulmonar 5.9% (n = 54), osteoarticular 2.9% (n = 27), desconocido 13.9% (n = 129), otro 1.3% (n = 12)

b. Datos disponibles en 698 pacientes para bacteriemia persistente, en 610 casos para urocultivo y en 841 para PCR.

**Tabla 3. VIRSTA y PREDICT en 922 pacientes con BSA**

|  | <b>Total<br/>N = 922</b> | <b>No endocarditis<br/>infecciosa<br/>N = 860</b> | <b>Endocarditis<br/>infecciosa<br/>N = 62</b> |
|--|--------------------------|---|---|
| <b>VIRSTA score<br/>(puntaje total - RIQ)</b>        | 3 (1-4)                  | 2 (1-4)   | 7 (4-9)                                       |
| <b>VIRSTA ≥3</b>                                     | 468 (50.7)               | 408 (47.4)  | 60 (96.7)                                     |
| <b>VIRSTA &lt;3</b>                                  | 454 (49.2)               | 452 (52.6)  | 2 (3.2)                                       |
| <b>PREDICT score día 1<br/>(puntaje total - RIQ)</b> | 1 (0-1)                  | 0 (0-1)   | 1 (0-2)                                       |
| <b>PREDICT ≥ 4</b>                                   | 15 (1.6)                 | 12 (1.4)  | 3 (4.8)                                       |
| <b>PREDICT &lt;4</b>                                 | 907 (98.4)               | 848 (98.6)  | 59 (95.2)                                     |
| <b>PREDICT score día 5<br/>(puntaje total - RIQ)</b> | 1 (0-2)                  | 1 (0-2)   | 2 (1-3)                                       |
| <b>PREDICT ≥2</b>                                    | 300 (32.5)               | 268 (31.2)  | 32 (51.6)                                     |
| <b>PREDICT &lt;2</b>                                 | 622 (67.5)               | 592 (68.8)  | 30 (48.4)                                     |

**Tabla 4. Rendimiento de las escalas de predicción clínica**

|                             | <b>Sensibilidad<br/>% (IC 95%)</b> | <b>Especificidad<br/>% (IC 95%)</b> | <b>VPP %<br/>(IC 95%)</b> | <b>VPN %<br/>(IC 95%)</b> | <b>LR +<br/>(IC 95%)</b> | <b>LR –<br/>(IC 95%)</b> |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>VIRSTA<br/>≥3</b>        | 96.7 (91.5-<br>100)                | 52.5 (49.1-<br>55.9)                | 12.82<br>(9.6-<br>15.9)   | 99.5<br>(98.8-<br>100)    | 2.0 (1.8-<br>2.2)        | 0.06<br>(0.02-<br>0.24)  |
| <b>PREDICT<br/>DIA 1 ≥4</b> | 4.8 (0.0 –<br>10.9)                | 98.6 (97.7 –<br>99.4)               | 20 (0.0<br>– 43.5)        | 93.5<br>(91.8 –<br>95.1)  | 3.4 (1.0 –<br>11.9)      | 0.97 (0.91<br>– 1.02)    |
| <b>PREDICT<br/>DIA 5 ≥2</b> | 51.6 (38.3 -<br>64.8)              | 68.8 (65.6-<br>71.9)                | 10.6<br>(7.0-<br>14.3)    | 95.1<br>(93.4-<br>96.9)   | 1.6 (1.2-<br>2.1)        | 0.7 (0.5-<br>0.9)        |

Figura 2. Área bajo la curva puntaje VIRSTA y PREDICT

