

Ana Fernández-Rufete<sup>1</sup>  
Elisa García-Vázquez<sup>1,2</sup>  
Alicia Hernández-Torres<sup>1</sup>  
Manuel Canteras<sup>3</sup>  
Joaquín Ruiz<sup>4</sup>  
Joaquín Gómez<sup>1,2</sup>

## Bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa* negativa: análisis de factores pronóstico e influencia del tratamiento antibiótico

<sup>1</sup>Servicio de MI-Infeciosas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

<sup>3</sup>Departamento de Bioestadística, Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

---

### RESUMEN

**Introducción:** *Staphylococcus coagulasa* negativa (SCN) es el microorganismo que se aísla con mayor frecuencia en los hemocultivos (HC) obtenidos en pacientes hospitalizados; su pronóstico se ha asociado a la gravedad clínica del paciente así como a un tratamiento antibiótico empírico inadecuado pero en la actualidad la influencia del tratamiento antibiótico empírico adecuado en la supervivencia de los enfermos no representa un factor pronóstico claramente reconocido. Los objetivos del estudio fueron analizar los factores asociados a una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia por SCN y la influencia del tratamiento antibiótico empírico en su evolución.

**Pacientes y método:** análisis prospectivo (enero a junio de 2010) de los pacientes con HC positivos para SCN en un centro hospitalario universitario; se clasificó la bacteriemia como verdadera atendiendo a criterios de los CDC y se evaluaron los parámetros epidemiológicos, clínicos y microbiológicos relacionados con el fallecimiento del paciente.

**Resultados:** se incluyeron 269 casos en el estudio (97 bacteriemias verdaderas); el 92% de los pacientes evolucionó hacia la curación y el 8% fallecieron (el 1,6% de los fallecimientos se consideró relacionado con la bacteriemia por SCN). *Staphylococcus epidermidis* fue el SCN identificado con más frecuencia. En el estudio de mortalidad relacionada se incluyeron 93 casos de bacteriemia verdadera. Se asociaron de forma estadísticamente significativa al fallecimiento de los pacientes (estudio bivalente) la gravedad clínica del enfermo (Winston I-III), el ser portador de marcapasos, el desarrollo de sepsis o endocarditis infecciosa y la bacteriemia persistente. El tratamiento empírico adecuado no se asoció a una mayor supervivencia.

**Conclusiones:** el pronóstico de los enfermos con bacteriemia por SCN se asocia a la gravedad y las complicaciones

sépticas desarrolladas, siendo mayor en pacientes portadores de marcapasos; en nuestra experiencia el tratamiento empírico inadecuado no se asocia a mortalidad.

**Palabras clave:** bacteriemia, estafilococo coagulasa-negativa, mortalidad, tratamiento

### Coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia: prognosis factors and influence of antibiotic treatment

#### ABSTRACT

**Introduction:** Coagulase-negative staphylococci (CNS) are the most frequent isolated microorganism in blood cultures; mortality has been associated to severity and to adequacy of empirical treatment but the relevance of the latter is not clearly recognised. The aims of the study were to analyze clinical and microbiological factors related to mortality in patients with CNS bacteraemia and the influence of empirical treatment in prognosis.

**Patients and methods:** a prospective cohort study of patients with CNS bacteraemia was performed (January to June 2010) at a university-affiliated hospital; a determination of clinical significance was made and true bacteraemia was defined according to CDC criteria. We analysed epidemiological, clinical and microbiological variables related to mortality.

**Results:** a total of 269 cases were included (97 were considered true bacteraemia); 92% survived and mortality was 8% (1.6% CNS bacteraemia related mortality). *Staphylococcus epidermidis* was the most frequent isolated species; 93 patients were included in the related mortality study of patients with true bacteraemia. Factors associated to mortality in the bivariate analysis ( $p < 0.05$ ) were: Winton score I-III, presence of pacemakers, sepsis or infective endocarditis and persistent bacteraemia. Adequate empirical treatment was not associated to survival.

**Conclusions:** severity at onset, the development of septic complications and having a pacemaker are associated to mor-

---

Correspondencia:  
Elisa García-Vázquez  
Servicio de MI-Infeciosas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia  
Ctra. Madrid-Cartagena  
30120 El Palmar (Murcia)  
Tfno.: 968 36 94 88  
Fax: 968 36 96 78  
Email: elisag@eresmas.net

tality in patients with CNS bacteraemia; in our cohort, inadequate empirical treatment is not related to mortality.

**Key words:** bacteraemia, Coagulase-negative *Staphylococcus*, mortality, treatment

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus coagulasa* negativa (SCN) es el microorganismo aislado con mayor frecuencia en los hemocultivos obtenidos en pacientes ingresados en centros hospitalarios, especialmente en las áreas en que el uso de catéteres venosos centrales (CVC) es muy frecuente<sup>1</sup>. En estos procesos, *Staphylococcus epidermidis* emerge como la especie predominante y se caracteriza por su elevada tasa de resistencia a metilina (>80%), condicionando así un mayor número de tratamientos antibióticos empíricos inadecuados y un mayor consumo de glucopéptidos<sup>2-3</sup>. El pronóstico de los enfermos que sufren estas bacteriemias se ha asociado a la gravedad clínica del paciente así como a un tratamiento antibiótico empírico inadecuado, factor este último que en algún estudio se ha asociado a una mortalidad tres veces mayor que en caso de tratamiento adecuado<sup>4</sup>. No obstante, la influencia del tratamiento antibiótico empírico adecuado en la supervivencia de los enfermos no es un factor pronóstico claramente reconocido<sup>5</sup>.

Ante esta situación y dadas las controversias clínicas existentes hemos realizado una evaluación prospectiva de una cohorte de pacientes con bacteriemia por SCN con el objetivo de analizar los factores pronóstico asociados a una mayor mortalidad y la influencia del tratamiento antibiótico empírico en su evolución.

## PACIENTES Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio prospectivo y observacional de una cohorte de pacientes con hemocultivos positivos para SCN. La selección de los pacientes se realizó a partir de la información diaria proporcionada por el Servicio de Microbiología referente a los pacientes ingresados en un hospital universitario de tercer nivel entre las fechas de Enero y Junio de 2010. Se trata de un centro hospitalario dotado de 873 camas y que presta servicios a una población aproximada de 426.661 personas, siendo hospital de referencia para toda la región de Murcia en diversas especialidades médico-quirúrgicas (Neurocirugía, Unidad de Quemados, Cirugía Cardiovascular y Unidad de Trasplantes).

Se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes hasta el alta hospitalaria, estudiando la evolución clínica y microbiológica y analizando los aspectos relativos al tratamiento antibiótico recibido, todo ello según un protocolo de estudio diseñado con tal propósito. Clasificamos a los pacientes según comorbilidad y pronóstico de su enfermedad de base mediante los índices de Charlson<sup>6</sup> y McCabe-Jackson<sup>7</sup>. La gravedad clínica inicial del paciente se evaluó de acuerdo con los criterios de Winston et al.<sup>8</sup> y el índice de Pitt<sup>9</sup>. Las definiciones de las complicaciones de la bacteriemia (shock, insuficiencia renal, CID, bacteriemia persistente y endocarditis infecciosa) se ajustaron a los crite-

rios descritos en la literatura para este tipo de estudios<sup>10</sup>. La adquisición de la bacteriemia se consideró nosocomial si se presentó tras las primeras 72 horas del ingreso o en pacientes con antecedentes de hospitalización en el mes previo.

Se excluyeron del estudio los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o Reanimación y aquellos que habían sido directamente dados de alta desde el Servicio de Urgencias, pues en estos casos no era posible realizar un seguimiento prospectivo del proceso. Tampoco se incluyeron en el estudio los pacientes que tenían una única extracción de hemocultivos.

Los hemocultivos se procesaron utilizando el sistema BACT-ALERT (BioMérieux®) y los procedimientos microbiológicos habituales. Se obtuvieron 20 ml de sangre por muestra y se repartieron a partes iguales en los frascos para cultivo en medio aerobio y anaerobio. Siguiendo la práctica habitual, los frascos eran trasladados inmediatamente al laboratorio de Microbiología, donde se introducían sin demora en el sistema automático de cultivo, que mantiene una agitación constante de las muestras y posee un sistema de lectura láser que rastrea cada 15 minutos en busca de señales positivas. Una vez detectado un frasco como positivo, se realizaba una tinción de Gram y se sembraba en los medios adecuados, anotándose el tiempo de crecimiento. Si había más de un frasco con crecimiento de SCN se consideraba como tiempo de crecimiento el de más corta duración. Para mantener la uniformidad en el volumen, se pesaron los frascos con crecimiento positivo desechándose aquellos que tenían menos de 8 ml o más de 11 ml. La CMI de vancomicina se determinó mediante el método E-test. No se realizó el estudio de sensibilidad antibiótica en aquellos casos en los que el aislamiento microbiológico fue juzgado como contaminante.

El episodio de bacteriemia se definió como "verdadero" o "contaminante", siguiendo la definición de los CDC<sup>11</sup>:

- **Bacteriemia verdadera**, presencia de uno más de los siguientes criterios: fiebre, escalofríos, hipotensión arterial o estupor, sin otro foco de infección y 2 o más hemocultivos positivos o 1 o más en caso de presencia de catéter intravenoso central y desaparición de la clínica infecciosa al iniciar tratamiento (antibióticos adecuados y/ o retirada del catéter)

- **Bacteriemia falsa o contaminantes**, en caso contrario.

La curación se definió como la remisión clínica de síntomas y signos asociados al proceso infeccioso, con hemocultivos seriados de control negativos. Se consideró que la muerte estaba directamente relacionada con la bacteriemia por SCN cuando esta acontecía con presencia de síntomas y signos de infección y en ausencia de otra causa o foco infeccioso.

El tratamiento antibiótico se definió como adecuado cuando el enfermo recibió glicopéptidos, linezolid o daptomicina. Si la cepa era sensible a metilina se consideró adecuado el tratamiento con cloxacilina, cefalosporina de primera o segunda generación, amoxicilina-clavulánico o imipenem; en estos casos solo se consideró adecuado el tratamiento con un antibiótico no betalactámico en pacientes con alergia a penicilina.

**Tabla 1** Características de los pacientes excluidos del análisis por muerte no relacionada con la infección por SCN.

Variables	n = 18 n (%)
Edad (años)	68
Sexo	
Hombres	10 (55,5)
Mujeres	8 (44,5)
Charlson	
<3	5 (27,8)
≥3	13 (72,2)
McCabe	
I	5 (27,8)
II	9 (50)
III	4 (22,2)
Winston	
I	3 (16,7)
II	11 (61,1)
III	3 (16,7)
IV	1 (5,5)
Pitt	
<1	4 (22,2)
≥1	14 (77,8)
Identificación microbiológica	
<i>S. epidermidis</i>	7 (38,9)
<i>S. hominis</i>	5 (27,8)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (5,5)
Especie de SCN no identificada	5 (27,8)
Tiempo de crecimiento	
≤16 horas	4 (22,2)
>16 horas	14 (77,8)
Bacteriemia verdadera	4 (22,2)

Se llevó a cabo un estudio estadístico que comparaba las características de los pacientes que fallecieron con las de los que sobrevivieron, valorando posibles diferencias clínico-epidemiológicas. Se evaluó la influencia del tratamiento antibiótico empírico adecuado o no y su relación con la mortalidad.

Se analizaron los datos con el programa estadístico SPSS 16.0. En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se han expresado los datos como media (desviación estándar y rango). Los estadísticos empleados para las variables cualitativas han sido los porcentajes. La relación o asociación entre pares de variables cualitativas se ha efectuado mediante análisis de tablas de contingencia con el test de la  $\chi^2$  de Pearson, complementado con un análisis de residuos con el objeto de

determinar el sentido de la dependencia, y con el test exacto de Fisher. En el caso de variables cuantitativas se han comparado medias con el test de la t-Student. Se consideró que la diferencia era significativa cuando  $p < 0,05$ . No se ha realizado un análisis multivariante para detectar los factores asociados con mortalidad dado el pequeño tamaño de la cohorte de pacientes que fallecieron.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se hospitalizaron un total de 10.774 pacientes adultos y se detectaron 400 pacientes con hemocultivos positivos para SCN, lo que supuso una incidencia de 37 pacientes con hemocultivos positivos para SCN/1000 pacientes hospitalizados/año. Se excluyeron 131 casos: 64 por ser pacientes a los que solo se hizo la extracción de una pareja de hemocultivos, 27 por haber sido dados de alta desde el área de Urgencias, y 40 por tener frascos de hemocultivo con un volumen de sangre inadecuado. Se incluyeron en la cohorte objeto de estudio 269 pacientes, de los que se procesaron un total de 594 muestras, siendo 393 de las botellas positivas para SCN.

De los 269 pacientes incluidos en el estudio (97 se consideraron como casos de bacteriemia verdadera) 247 (92%) evolucionaron hacia la curación, y 22 (8%) fallecieron. Se consideró que la muerte estaba relacionada con la infección en 4 casos (1,6% de la cohorte general, 4,3% del subgrupo con bacteriemia verdadera). Los casos de muerte no relacionada ( $n=18$ ) se excluyeron para el análisis estadístico (tabla 1). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad global del grupo con bacteriemia verdadera o falsa (8% en ambos grupos).

Las características epidemiológicas y clínicas de la cohorte de 251 pacientes incluidos en el análisis de mortalidad relacionada se describen en la tabla 2. En la tabla 3 se comparan los casos que sobreviven con los enfermos que fallecen considerando solamente el subgrupo de bacteriemias verdaderas y excluyendo los de muerte por causa no relacionada con la bacteriemia por SCN ( $N=93$ ).

En cuanto a los datos microbiológicos, *S. epidermidis* fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia, presentando resistencia a meticilina en el 74,5% de los casos. Entre el resto de especies aisladas la resistencia a la meticilina era del 59%.

Algunas características del tratamiento de los cuatro pacientes que fallecieron se detallan en la tabla 4.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo analizamos las características epidemiológicas y clínicas de una cohorte de pacientes con bacteriemia por SCN y valoramos las variables pronósticas asociadas con muerte relacionada en el subgrupo de pacientes con bacteriemia considerada verdadera. La mortalidad relacionada de nuestra serie (4,3%) es significativamente menor que la señalada por otros autores<sup>4-5,12-13</sup> (18-57%). Las bacteriemias por SCN se han considerado tradicionalmente como una en-

**Tabla 2** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio de mortalidad relacionada (n=251).

Variables	Viven	Mueren por causa relacionada	p<0,05
	n = 247 n (%)	n= 4 n (%)	
Edad (años)	60	71	ns
Sexo			
Hombres	151 (61)	2 (50)	ns
Mujeres	96 (39)	2 (50)	ns
Charlson			
<3	131 (53)	1 (25)	ns
≥3	116 (47)	3 (75)	
McCabe			
I	16 (6,5)	1 (25)	
II	101 (40,8)	3 (75)	p<0,05
III	130 (52,7)	0 (0)	
Winston			
I-III	134 (54,3)	4 (100)	p<0,05
IV	113 (45,7)	0 (0)	
Pitt			
<1	149 (60,3)	1 (25)	ns
≥1	98 (39,7)	3 (75)	
Catéter venoso central	74 (32,2)	2 (50)	ns
Prótesis valvular	6 (2,4)	1 (25)	ns
Otro tipo de prótesis metálica	20 (8)	1 (25)	ns
Marcapasos	5 (2)	2 (50)	p<0,05
Tratamiento con quimioterapia	60 (24,3)	3 (75)	ns
Neutropenia	19 (7,7)	1 (25)	ns
Identificación microbiológica			
<i>S. epidermidis</i>	90 (36,4)	4 (100)	p<0,05
SCN no <i>S. epidermidis</i>	157 (63,6)	0 (0)	
Tiempo de crecimiento			
≤16 horas	42 (17)	0 (0)	ns
>16 horas	205 (83)	4 (100)	
Sepsis	80 (32,4)	4 (100)	ns
Bacteriemia persistente	31 (12,5)	4 (100)	p<0,05
Endocarditis infecciosa	4 (1,6)	2 (50)	p<0,05
Bacteriemia verdadera	89 (36)	4 (100)	p<0,05
Tratamiento empírico adecuado <sup>1</sup>	162 (65,6)	3 (75)	ns
Tratamiento dirigido por antibiograma adecuado <sup>2</sup>	35 (14,2)	1 (25)	ns

<sup>1</sup>Indica el número de tratamientos empíricos que eran adecuados

<sup>2</sup>Indica el número de tratamientos adecuados que se añadieron a los empíricos, una vez conocidos los datos microbiológicos de presencia de SCN.

**Tabla 3** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con bacteriemia verdadera incluidos en el estudio de mortalidad relacionada (n=93).

Variables	Viven	Mueren por causa relacionada	p<0,05
	n = 89 n (%)	n= 4 n (%)	
Edad (años)	60	71	ns
Sexo			
Hombres	54 (60,7)	2 (50)	ns
Mujeres	35 (39,3)	2 (50)	
Charlson			
<3	33 (37,1)	1 (25)	ns
≥3	56 (62,9)	3 (75)	
McCabe			
I	11(12,3)	1 (25)	ns
II	49 (55,1)	3 (75)	
III	29 (32,6)	0 (0)	
Winston			
I-III	68 (76,4)	4 (100)	p<0,05
IV	21 (23,6)	0 (0)	
Pitt			
<1	40 (44,9)	1 (25)	ns
≥1	49 (55,1)	3 (75)	
Catéter venoso central	56 (62,9)	2 (50)	ns
Prótesis valvular	4 (4,5)	1 (25)	ns
Otro tipo de prótesis metálica	14 (15,7)	1 (25)	ns
Marcapasos	5 (5,6)	2 (50)	p<0,05
Tratamiento con quimioterapia	15 (16,8)	3 (75)	ns
Neutropenia	10 (11,2)	1 (25)	ns
Identificación microbiológica			
<i>S. epidermidis</i>	53 (59,5)	4 (100)	ns
SCN no <i>S. epidermidis</i>	36 (40,5)	0 (0)	
Tiempo de crecimiento			
≤16 horas	33 (37,1)	0 (0)	ns
>16 horas	56 (62,9)	4 (100)	
Sepsis	33 (37,1)	4 (100)	p<0,05
Bacteriemia persistente	30 (33,7)	4 (100)	p<0,05
Endocarditis infecciosa	4 (4,5)	2 (50)	p<0,05
Tratamiento empírico adecuado <sup>1</sup>	57 (64)	3 (75)	ns
Tratamiento dirigido adecuado <sup>2</sup>	32 (36)	1 (25)	ns

<sup>1</sup>Indica el número de tratamientos empíricos que eran adecuados<sup>2</sup>Indica el número de tratamientos adecuados que se añadieron a los empíricos, una vez conocidos los datos microbiológicos de presencia de SCN.

**Tabla 4** Tratamiento y datos microbiológicos de los pacientes con bacteriemia verdadera que fallecieron (muerte relacionada).

Variables	Muerte relacionada
	N=4 n (%)
<b>CMI Vancomicina (mg/L)</b>	
Paciente	4
Paciente 2	2
Paciente 3	2
Paciente 4	2
<b>Tratamiento empírico</b>	
Vancomicina	3 (75)
Daptomicina + rifampicina	1 (25)
<b>Tratamiento dirigido</b>	
Linezolid <sup>1</sup>	1 (25)
Vancomicina	2 (50)
Daptomicina + rifampicina	1 (25)

<sup>1</sup>Conocidos los datos de sensibilidad, con CMI = 4 mg/L se sustituyó vancomicina por linezolid.

tividad poco "agresiva" desde el punto de vista infeccioso; sin embargo son varios los trabajos de la literatura que describen situaciones de sepsis grave por SCN en pacientes portadores de catéteres venosos centrales o con enfermedad de base grave<sup>5,13,16-18</sup>. No obstante, aunque en nuestra cohorte se incluye un elevado porcentaje de pacientes portadores de catéteres venosos centrales (58/93) la mortalidad de nuestra muestra es menor que la descrita en la literatura. Una posible causa de esta baja mortalidad podría ser el hecho de que en nuestra serie no se incluyeron pacientes ingresados en UCI.

En nuestra serie las variables relacionadas de forma estadísticamente significativa con mayor mortalidad fueron la situación de gravedad al debut (valorada por el índice de Winston *et al*, I-III en el 100% de los que fallecieron; el índice de Pitt, más objetivo, fue >1 en 75% de los pacientes que murieron aunque esta última variable no resultó estadísticamente significativa, seguramente en relación con el tamaño de la muestra), la presencia de marcapasos, el desarrollo de sepsis, de endocarditis infecciosa (EI) (los dos pacientes que fallecieron habían desarrollado EI, uno sobre válvula mitral protésica y el otro sobre cable de marcapasos) y la bacteriemia persistente (lo era en los 4 pacientes que fallecieron). En cuanto a la situación de gravedad de las enfermedades de base de los enfermos de nuestra cohorte, estimada esta por el índice de Charlson *et al*. o por el de McCabe *et al.*, la tendencia estadística era a ser más grave en los pacientes que fallecieron, aunque no se alcanzó significación estadística; esto podría hacer pensar que la mortalidad de estos enfermos, al igual que la de otros casos con infecciones ocasionadas por otros microorganismos multi-resistentes, está relacionada con la gravedad de la enfermedad

de base más que con la bacteria; no obstante, en nuestro estudio no hemos podido realizar un análisis multivariado para comprobar este aspecto, dada la baja prevalencia de muerte.

En cuanto al tratamiento empírico, fue adecuado en 3 de los 4 enfermos que fallecieron y en el otro se instauró tratamiento adecuado una vez conocidos los datos del antibiograma. No obstante, nuestra cohorte es pequeña para poder establecer la significación estadística de esta práctica terapéutica como factor pronóstico; otros autores han descrito tanto su influencia positiva en el descenso de la mortalidad<sup>12</sup>, como la ausencia de la misma<sup>5</sup>.

En los cuatro casos que fallecieron la CMI de *S. epidermidis* frente a vancomicina era superior a 2 mg/L; sin embargo, una limitación de nuestro trabajo es no contar con este dato para toda la cohorte o al menos para la cohorte de pacientes con bacteriemia considerada verdadera. En la experiencia de nuestro centro una CMI elevada para vancomicina es un dato característico de los aislamientos en bacteriemia por SCN y otros trabajos de la literatura no han comprobado la relación existente entre CMI elevada para vancomicina y mal pronóstico<sup>19</sup>. En este sentido, así como en el caso de bacteriemia por *S. aureus* meticilina-resistente, una CMI de vancomicina elevada se asocia a mayor mortalidad<sup>20</sup> y ha llevado a los expertos a recomendar realizar tratamiento con otros antimicrobianos como por ejemplo daptomicina<sup>20,21</sup>; en el caso de SCN con CMI de vancomicina elevada esta recomendación no se ha realizado<sup>19-21</sup>. A la vista de estos datos consideramos que se necesitan más estudios de cohortes mayores de pacientes con bacteriemia por SCN y de los que se disponga de información microbiológica sobre CMI a vancomicina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl. 16):72-5.
- Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991; 265:365-9.
- Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, Mroch H, Askin S, Anderson J *et al*. Blood cultures positive for coagulase-negative *Staphylococci*: Antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1923-6.
- Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994; 19:231-43.
- Ponce de Leon S, Wenzel RP. Hospital-Acquired Bloodstream Infections with *Staphylococcus epidermidis*. Review of 100 cases. *Am J Med* 1984; 77:639-44.
- 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.
- McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteraemia. I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110:847-55.
- Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin Therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69:255-61.

9. Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro MJ, Linares Rufo M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *Anal Med Interna* 2006; 23:66-72.
10. Jacobs ER, Bone RC. Clinical indicators in sepsis and septic adults' respiratory distress syndrome. *Med Clin North Am* 1986; 70:921-32.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002; 51(RR-10):1-36.
12. Fidalgo S, Vázquez F, Mendoza MC, Pérez F, Méndez FJ. Bacteremia due to *S. epidermidis*: Microbiologic, Epidemiologic, Clinical and Prognostic features. *Rev Infect Dis* 1990; 12:520-27.
13. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989; 1:34-46.
14. Ruhe J, Menon A, Mushatt D, Dejace P, Hasbun R. Non-epidermidis coagulase-negative staphylococcal bacteremia: clinical predictors of true bacteremia. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2004; 23:495-8.
15. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Ann Intern Med* 1980; 68:332-43.
16. Dender JW, Hughes WT. Fatal *Staphylococcus epidermidis* sepsis following bone marrow transplantation. *Johns Hopkins Med J* 1980;146:13-5.
17. Christensen D, Blasao AL, Parisi JT, McLaughlin B, Hester MG, Luther RW. Nosocomial septicemia due to multiple antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Ann Intern Med* 1982; 96:1-10.
18. Gómez J, Baños V, Hernández A. Bases para optimizar el uso prudente y adecuado de antibióticos en la clínica práctica. En (Gómez J, Gobernado M Eds). *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 4ª Edición 2011.
19. Fajardo M, Hidalgo R, Rodríguez S, Garduno E, Rodríguez FF, Robles M. Actividad de daptomicina, ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol frente a diferentes cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativo con sensibilidad conservada y disminuida para vancomicina. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:81-8.
20. Soriano A, Macro F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:193-200.
21. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with MRSA bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agent Chemother* 2008; 52:3315-20.