

Bacteriemia persistente por *Staphylococcus* aureus

Enfoque clínico y terapéutico

Persistent Staphylococcus aureus bacteremia

A clinical and therapeutic approach

DIEGO FERNANDO SALINAS-CORTÉS, DANIELA PERDOMO-QUINTERO, LUIS FERNANDO DURÁN-GUTIÉRREZ • NEIVA (COLOMBIA)

DOI: https://doi.org/10.36104/amc.2025.4892

Resumen

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es frecuente y se asocia a tasas de mortalidad cercanas a 25% en comparación con la mortalidad a noventa días por bacteriemia persistente (definida como más de 1 día de bacteriemia bajo terapia antibiótica efectiva), siendo del 39% para aquellos con 2-4 días, 43% para 5-7 días y 36% para más de 7 días de bacteriemia (1). A continuación presentamos la definición y el abordaje diagnóstico y terapéutico de la bacteriemia persistente por este microorganismo teniendo en cuenta la evidencia sobre el tratamiento antimicrobiano adecuado, evaluación de siembras sépticas a distancia y control de la fuente al igual que la consulta al especialista en enfermedades infecciosas. (Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: https://doi.org/10.36104/amc.2025.4892).

Palabras clave: bacteriemia por Staphylococcus aureus, resistencia a la meticilina, bacteriemia persistente.

Abstract

Staphylococcus aureus bacteremia is common and associated with mortality rates of almost 25%, compared to the 90-day mortality of persistent bacteremia (defined as more than one day of bacteremia under effective antibiotic therapy), which is 39% for those with 2-4 days of bacteremia, 43% for 5-7 days and 36% for more than 7 days of bacteremia (1). Below, we present the definition and diagnostic and therapeutic approach to persistent Staphylococcus aureus bacteremia, considering the evidence regarding appropriate antimicrobial treatment, the assessment of distal septic seeding and control of the source, as well as infectious disease specialist consults. (Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: https://doi.org/10.36104/amc.2025.4892).

Keywords: Staphylococcus aureus bacteremia, methicillin resistance, persistent bacteremia.

Dr. Diego Fernando Salinas-Cortés: Internista e Infectólogo. Jefe de Servicio de Infectología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; Dra. Daniela Perdomo-Quintero: Residente Medicina Interna, Miembro Grupo Investigación MIDneuropsy, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; Dr. Luis Fernando Durán-Gutiérrez: Internista. Profesor de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva (Colombia).

Correspondencia: Dra. Daniela Perdomo-Quintero. Neiva (Colombia). E-Mail: u20221203186@usco.edu.co

Introducción

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), constituye uno de los principales síndromes clínicos, que conlleva una elevada mortalidad, especialmente en infecciones torácicas y del tracto respiratorio inferior, en los grupos etáreos de neonatos y hasta los cuatro años, así como los mayores de 55 años. De un estimado de 13.7 millones de muertes relacionadas con infecciones en 2019, *S. aureus* fue la principal causa bacteriana de muerte en 135 países y también se asoció con la mayor cantidad de muertes en personas mayores de 15 años, a nivel mundial (1).

Incluso con una terapia adecuada basada en pruebas de susceptibilidad in vitro, los hemocultivos en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (BSA) a menudo siguen siendo positivos durante varios días, lo que obliga al clínico a realizar una evaluación exhaustiva sobre las posibles complicaciones, siembras sépticas a distancia y decidir sobre el ajuste o cambio en el esquema de tratamiento. Esto quedó demostrado en una cohorte de 884 pacientes con BSA (33% con bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente - SAMR), determinando por cada día adicional de bacteriemia un aumento en el riesgo de mortalidad en 16%, con un riesgo

relativo de muerte de 1.16 (2). Otra cohorte de 1588 pacientes con BSA encontró que la mortalidad a 90 días casi se duplicó (22 - 39%) cuando la duración de la bacteriemia aumentó de 1 día a 2-4 días (3). Es por ello, que en la presente revisión se realiza un enfoque sobre los conceptos básicos de este síndrome clínico, su diagnóstico y como dirigir la terapia antimicrobiana más apropiada.

Definición de bacteriemia persistente

La definición y frecuencia de la bacteriemia persistente por S. aureus ha evolucionado, en función de la evidencia de aumento en la mortalidad por cada día de hemocultivos positivos a pesar de la terapia efectiva y las opciones terapéuticas para pacientes con SAMR. Inicialmente, se definió bacteriemia persistente como ≥7 días de hemocultivos positivos (4) sobre la base de la duración media de la bacteriemia en pacientes con SAMR y las pocas consecuencias terapéuticas para la mayoría de los casos clínicos limitándose solo al uso de la vancomicina. Sin embargo, con el advenimiento de la daptomicina y las cefalosporinas de quinta generación junto con el uso de la terapia combinada, informes más recientes han sugerido modificar la definición de BSA persistente para incluir pacientes con hemocultivos positivos durante tan solo 2 días (3). Esta duración más corta permite un "checkpoint " para considerar una terapia alternativa y una evaluación diagnóstica más amplia (5). A continuación, se realiza un resumen de las definiciones clínicas sobre BSA. La Tabla 1 resume las definiciones clínicas de BSA.

Fenómeno de "Skip" o "salto"

El fenómeno de salto o "Skip" se refiere a la positividad de los hemocultivos para S. aureus de forma intermitente. Se describió en 4-13% de los pacientes en dos cohortes retrospectivas de BSA. La primera con 1.071 pacientes fue más frecuente en paciente con bacteriemia por SAMR asociándose a recaída luego de 14 días (6); el segundo estudio

Tabla 1. Definiciones clínicas de bacteriemia por S. aureus.

Término clínico	Definición
Bacteriemia por S. aureus	Crecimiento de <i>S. aureus</i> a partir de un hemocultivo.
Bacteriemia por <i>S. aureus</i> no complicada:	Según las directrices de consenso de la IDSA: Exclusión de endocarditis Sin prótesis implantadas Los hemocultivos de seguimiento obtenidos entre 2 y 4 días después del conjunto inicial no revelan crecimiento de <i>S. aureus</i> . Defervescencia dentro de las 72 h de iniciar la terapia efectiva No hay siembras sépticas a distancia.
Bacteriemia persistente por Staphylococcus aureus	Hemocultivo de seguimiento positivo > 1 día después del inicio de una terapia antibiótica apropiada según pruebas de susceptibilidad in vitro.

comparó 29 pacientes experimentaron el fenómeno del salto evidenciando un aumento en la mortalidad (7).

En un estudio reciente, se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con BAS en un período de seis años. Se obtuvo un total de trescientos diecisiete casos para el análisis. Se encontró una tasa de positividad de botella de hemocultivo del 66,7% 1 día después del inicio de la terapia activa, que disminuyó a 48.5% el día 4. Este estudio encontró que para mantener una probabilidad de detección de ≥ 90%, se deben tomar dos series de hemocultivos el día 2 y el día 4 después del inicio de la terapia antimicrobiana efectiva, con ≥ 4 botellas de hemocultivos para aumentar la probabilidad de detección y de esta manera evitar errores de tratamiento basados en la suposición de que la bacteriemia del paciente ha desaparecido (8). Podemos decir, que cuando los hemocultivos previos son positivos para SAMR, los médicos deben obtener hemocultivos de seguimiento con al menos 24 - 48 horas de diferencia para documentar la desaparición de la bacteriemia y hasta que se comprenda mejor el significado clínico de este fenómeno, no se debe considerar a estos pacientes para un tratamiento de corta duración o para opción oral.

Factores de riesgo clínicos

Diferentes estudios observacionales han descrito los factores de riesgo para el desarrollo de BSA persistente, destacando la presencia de dispositivos intravasculares, siembras sépticas a distancia principalmente endocarditis, bacteriemia de inicio en la comunidad, SAMR, enfermedad renal crónica, cirrosis y diabetes (9,10) (Tabla 2).

Evaluación diagnóstica

Luego de la obtención de los hemocultivos de seguimiento en días separados (2° y 4° día) si alguno es positivo, se debe realizar un análisis de los siguientes escenarios:

1. Bacteriemia persistente por S. aureus.

Tabla 2. Factores de riesgo clínicos para bacteriemia persistente por S. aureus. SAMR: S. aureus meticilino resistente.

SAMS VS SAMR	Factores de riesgo clínicos
SAMS Y SAMR(19)	Bacteriemia de inicio en la comunidad (OR, 2.91; IC de 95%, 1.24–6.87).
	Infección ósea y articular (OR, 5.26; IC de 95%, 1.45–19.03)
	Infección relacionada con catéter venoso central (OR, 3.36; IC de 95%, 1.47–7.65).
	Siembra séptica a distancia (OR, 36.22; IC de 95%, 12.71–103.23).
	Retraso en la eliminación de focos erradicables >3 días (OR, 2.18; IC de 5 %, 1.05–4.55).
SAMR(20)	Retención de dispositivo médico infectado (OR, 10.35; IC de 95% 1.03–104.55).
	Infección de al menos dos sitios de siembras a distancia (OR, 10.24; IC de 95% 1.72–61.01).



- 2. Bacteriemia complicada por S. aureus.
- 3. Mayor riesgo de desenlaces clínicos adversos.

Es por ello, que se propone la realización de una evaluación diagnóstica exhaustiva que permita encontrar siembras sépticas a distancia, empezando por el descarte de endocarditis infecciosa (EI). La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT) para la detección EI en pacientes con BSA varía entre los estudios (32-82%), que han demostrado consistentemente una mayor sensibilidad de la ecocardiografía transesofágica (ETE) sobre la ETT (11). El beneficio adicional de la ETE cuando está disponible históricamente ha incluido una detección superior de pequeñas vegetaciones, abscesos intracardiacos, perforaciones de valvas y afectación de válvulas protésicas (11).

La decisión de realizar una ETE ante una ETT debe estar relacionada con la probabilidad pretest, la calidad de la ETT y los factores de riesgo del huésped. La ecocardiografía transtorácica es suficiente para pacientes con riesgo menor de EI, especialmente aquellos sin dispositivos intracardiacos, sin dependencia de hemodiálisis, con bacteriemia nosocomial, hemocultivos de seguimiento negativos y sin evidencia de focos secundarios de infección. Es por ello que se han creado en los últimos años escalas de predicción de riesgo de EI para ayudar al clínico en la decisión de que modalidad de ecocardiograma solicitar. Las reglas de predicción POSITIVE, PREDICT y VIRSTA se evaluaron en una cohorte prospectiva de pacientes con BSA, y la puntuación VIRSTA tuvo el mejor desempeño con un valor predictivo negativo del 99,3 % para EI, aunque sus criterios relativamente estrictos pueden resultar en una sobre clasificación del riesgo de EI (12). La Tabla 3 muestra otros estudios de imagen recomendados.

Otro de los estudios de imagen en EI es la PET/CT, método de imagen que permite evaluar las complicaciones peri anulares de la endocarditis (especialmente en pacientes con válvulas cardíacas protésicas colocadas), así como siembras sépticas de endocarditis (13).

Proponemos que los pacientes con bacteriemia persistente por SAMR sean evaluados con PET/CT si:

- Se sospecha posibles siembras metastásicas de infección, especialmente con material protésico colocado (p. ej., injerto vascular).
- 2. Si hay contraindicación para la ecocardiografía transesofágica.
- 3. En casos de bacteriemia persistente a pesar de los procedimientos de control de la fuente para los sitios conocidos de infección.

Otros de los estudios a realizar es resonancia magnética de la columna vertebral con el fin de descartar espondilodiscitis en paciente que manifiestan dolor de espalda; una tomografía computarizada abdominopélvica puede identificar otros focos ocultos, como abscesos viscerales, aneurismas aórticos o micóticos, pseudoaneurisma (especialmente en sitios de canulación vascular femoral) o tromboflebitis séptica pélvica. Después de completar la evaluación diagnóstica

Tabla 3. Estudio diagnóstico para pacientes con bacteriemia persistente.

Prueba de diagnóstico	¿Recomendado?
TTE	Para todos los pacientes con bacteriemia por SAMR.
TEE	Para pacientes con ETT negativa o en todos los pacientes con válvula protésica.
Tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC)	 Endocarditis por válvula protésica Injertos vasculares protésicos Endocarditis de válvula nativa para descartar focos metastásicos extracardíacos.
Tomografía computarizada o resonancia magnética de la columna vertebral	Para pacientes con dolor de espalda o síndromes de ciática.
Ecografía de los sitios de in- serción de catéteres vasculares	Para pacientes con sospecha de tromboflebi- tis séptica (por ejemplo, catéteres vasculares permanentes)
TC tórax/ abdominopélvica	Puede identificar abscesos intraabdominales ocultos (p. ej., renales, esplénicos)
TTE: ecocardiografía transtorácica. TEE: ecocardiografía transesofágica.	

anterior, el profesional debe realizar un adecuado control del foco y seleccionar el esquema de tratamiento y su duración.

Tratamiento de la bacteriemia persistente

Luego del diagnóstico de bacteriemia persistente y la búsqueda de siembras sépticas con un adecuado control de la fuente, se considera pertinente entre los días 3-5 de iniciada la terapia apropiada definir si el paciente tiene un alto riesgo por medio del índice de comorbilidad de Charlson >3, SOFA, y el tiempo de positividad de los hemocultivos a partir del día de inicio de los síntomas (primeras 24 horas), considerar una respuesta inadecuada y evaluar cambios terapéuticos alternativos que depende si se está frente a SAMS o SAMR.

1. Bacteriemia persistente por SAMS

- Terapia combinada con rifampicina o fosfomicina: se realizó un análisis post hoc con un total de 578 pacientes, de los cuales 313 (54%) recibieron terapia combinada con rifampicina (n=242) o fosfomicina (n=58). La terapia combinada se asoció con una menor tasa de muerte o complicaciones tardías relacionadas con BAS dentro de los 180 días (HR 0,65, IC del 95%: 0.46-0.92), especialmente en pacientes con dispositivos implantados, en los que la terapia combinada se asoció con una menor tasa de muerte o complicaciones tardías relacionadas con BSA dentro de los 180 días (HR 0.53, IC de 95%: 0.35-0.79) y una menor mortalidad a 90 días (HR 0.57, IC de 95%: 0.36-0.91) (14).
- Terapia combinada de cefazolina y ertapenem: se utilizó con éxito para en un estudio observacional de 11 casos (6 endocarditis) de bacteriemia persistente SAMS, incluida la

eliminación inmediata (≤24 horas) en ocho casos. La sinergia entre estos dos fármacos exhibe una potente actividad in vivo contra el SAMS, más allá de lo encontrado in vitro y se requieren de estudios adicionales (15).

Se ha encontrado que cambiar de vancomicina a dapto-

micina en monoterapia conlleva el riesgo de resistencia

2. Bacteriemia persistente por SAMR

emergente del tratamiento a la daptomicina en cepas de S. aureus con susceptibilidad intermedia a la vancomicina (16). Por ello, se recomienda la adición de ceftarolina (600 mg por vía intravenosa cada ocho horas) a vancomicina o daptomicina en dosis altas (8-10 mg/kg), con ajustes de dosis renales según corresponda (17). En un estudio de cohorte retrospectivo de 113 pacientes con bacteriemia por SAMRS recibieron tratamiento estándar en monoterapia con vancomicina o daptomicina, y 58 pacientes recibieron terapia combinada con daptomicina asociado a ceftarolina (DAP-CPT) dentro de las 72 horas del cultivo de índice. Se encontró una mortalidad a 30 días de 14.2% (16/113) frente a 6.8% de los pacientes con tratamiento convencional con vancomicina (P>0.05). El análisis de subgrupos encontró una disminución en la mortalidad en pacientes con la terapia combinada con un índice de comorbilidad de Charlson ≥3, fuente endovascular y recepción de DAP-CPT dentro de las 72 horas del cultivo de índice. Igualmente, se evidenció una disminución en la probabilidad de recaídas/ recurrencia en terapia combinada 8.6% versus terapia estándar 9.7%, la duración media de la bacteriemia para los pacientes cambiados a DAP-CPT dentro de las 72 horas frente a después de 72 horas fue de 5 y 11.5 días,

Referencias

(r = 0.84; P < 0.001) (18).

respectivamente (P < 0.001), con una asociación lineal

general entre el tiempo hasta el cambio y la duración

- Ikuta KS, Swetschinski LR, Aguilar GR, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet [Internet]. 2022 Dec 17 [cited 2024 Nov 3];400(10369):2221. Available from: https://pmc.ncbi. nlm.nih.gov/articles/PMC9763654/
- 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. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2024 Nov 3];70(4):566–73. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz257
- 3. 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 [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Nov 3];20(12):1409–17. Available from: http://www.thelancet.com/article/S1473309920304473/fulltext
- Fowler VG, Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. J Infect Dis [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2024 Nov 3];190(6):1140–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/15319865/
- Holland TL, Bayer AS, Fowler VG. Persistent Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Resetting the Clock for Optimal Management. Clin Infect Dis

- [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Nov 3];75(9):1668–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35535790/
- Stewart JD, Graham M, Kotsanas D, Woolley I, Korman TM. Intermittent Negative Blood Cultures in Staphylococcus aureus Bacteremia; a Retrospective Study of 1071 Episodes. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Nov 3];6(12). Available from: https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz494
- Fiala J, Palraj BR, Sohail MR, Lahr B, Baddour LM. Is a single set of negative blood cultures sufficient to ensure clearance of bloodstream infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia? The skip phenomenon. Infection [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Nov 3];47(6):1047–53. Available from: https://link. springer.com/article/10.1007/s15010-019-01339-w
- Van Goethem S, Boogaerts H, Cuykx M, van den Bremen P, Wouters K, Goossens H, et al. Follow-up blood cultures in Staphylococcus aureus bacteremia: a probability-based optimization. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Nov 3];41(10):1263–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-022-04487-4
- Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent Staphylococcus aureus Bacteremia: An Analysis of Risk Factors and Outcomes. Arch Intern Med [Internet]. 2007 Sep 24 [cited 2024 Nov 3];167(17):1861–7. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/ful-larticle/413082
- Khatib R, Johnson LB, Sharma M, Fakih MG, Ganga R, Riederer K. Persistent Staphylococcus aureus bacteremia: incidence and outcome trends over time. Scand J Infect Dis [Internet]. 2009 [cited 2024 Nov 3];41(1):4–9. Available from: https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821135/
- 11. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2013 Aug [cited 2024 Nov 3];32(8):1003–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417650/
- Van Der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, Van Twillert G, Veenstra J, Herpers BL, et al. Prediction Rules for Ruling Out Endocarditis in Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Infect Dis [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2024 Nov 3];74(8):1442–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272564/
- McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a β-lactam for Staphylococcal bacteremia. Clin Infect Dis [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Nov 3];57(12):1760–5. Available from: https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/23985343/
- 14. Rieg S, Ernst A, Peyerl-Hoffmann G, Joost I, Camp J, Hellmich M, et al. Combination therapy with rifampicin or fosfomycin in patients with Staphylococcus aureus bloodstream infection at high risk for complications or relapse: results of a large prospective observational cohort. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Nov 3];75(8):2282–90. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa144
- 15. Ulloa ER, Singh K V., Geriak M, Haddad F, Murray BE, Nizet V, et al. Cefazolin and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2024 Nov 3];71(6):1413–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773134/
- 16. Holland TL, Bayer AS, Fowler VG. Persistent methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Resetting the Clock for Optimal Management. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2022 Oct 29 [cited 2024 Nov 3];75(9):1668–74. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac364
- 17. Parsons JB, Westgeest AC, Conlon BP, Fowler VG. Persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Host, Pathogen, and Treatment. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Nov 3];12(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36978320/
- 18. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Lagnf AM, Bhatia S, Klinker KP, et al. Multicenter Cohort Study of Ceftaroline Versus Daptomycin for Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infection. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Nov 3];9(3). Available from: https:// dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab606
- Yoon YK, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Predictors of persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia in patients treated with vancomycin. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2010 Mar 3 [cited 2024 Nov 3];65(5):1015–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200036/
- Chong YP, Park SJ, Kim HS, Kim ES, Kim MN, Park KH, et al. Persistent Staphy-lococcus aureus bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. Medicine [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Nov 3];92(2):98–108. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429353/

