

Hemocultivo: fase pre-analítica

Blood culture: Pre-analytical phase

María Graciela López¹, Miguelangel Nexans-Navas², Lourdes Morillo³

RESUMEN

Las indicaciones para la realización de hemocultivos deben ser basadas en evidencia y orientadas mediante un diagnóstico clínico que nos lleve a probabilidad o pretest para bacteriemia. Son enfermedades con alta probabilidad de bacteriemia: sepsis, meningitis, osteomielitis vertebral, absceso epidural, pielonefritis, pacientes con neutropenia febril, artritis séptica, entre otras patologías. Los hemocultivos deben ser realizados siempre previo a la indicación de antibióticos. Si se presentan escalofríos, dicho momento es ideal para la toma de la muestra, sin embargo, la positividad de los hemocultivos es alta

al tomarse la muestra fuera de los episodios febriles y escalofrío, por ello el hemocultivo debe realizarse sin demora. En relación con infecciones asociadas a catéter, la coincidencia de los aislamientos obtenidos del punto de inserción o del cultivo del catéter y los aislados en hemocultivos es fundamental a la hora de realizar un diagnóstico definitivo de la bacteriemia asociada a catéter.

Palabras clave: Hemocultivo, extracción de muestras, bacteriemia.

SUMMARY

Indications for performing blood cultures should be based on evidence and guided by a clinical diagnosis that leads us to probabilities or pretests for bacteremia. These are diseases with a high probability of bacteremia: the diagnosis of sepsis, meningitis, vertebral osteomyelitis, epidural abscess, pyelonephritis, patients with febrile neutropenia, and septic arthritis, among other pathologies. Blood cultures should always be performed before the indication of antibiotics. If shivering occurs, this time is ideal for taking the sample, however, the positivity of blood cultures is high when the sample is taken outside of febrile episodes and chills, therefore the blood culture should be performed without delay. In relation to catheter-associated infections, the coincidence of the isolates obtained from the point of insertion or the culture of the catheter and those isolated in blood cultures is essential when making a definitive diagnosis of catheter-associated bacteremia.

Keywords: Blood culture, sample extraction, bacteremia.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.s4.3>

ORCID 0000-0003-1671-1950¹

ORCID: 0000-0001-6551-8423²

ORCID: 0000-0002-1750-4227³

¹Infectólogo Pediatra. Servicio de Infectología Pediátrica. Coordinadora Docente Posgrado de Infectología Pediátrica. Hospital de Niños J.M. De los Ríos. Caracas, Venezuela.

Autor responsable: magrelopez@gmail.com Tel: 0414-3063636

²Infectólogo Pediatra. Servicio de Infectología Pediátrica. Profesor del Posgrado de Infectología Pediátrica. Hospital de Niños J.M. De los Ríos. Caracas, Venezuela.

³Infectólogo Pediatra. Servicio de Infectología Pediátrica. Profesora del Posgrado de Infectología Pediátrica. Hospital de Niños J.M. De los Ríos. Caracas, Venezuela.

Recibido: 9 de julio 2022

Aceptado: 17 de agosto 2022

INTRODUCCIÓN

Si bien hay orientación clara sobre el volumen apropiado de sangre y el número de hemocultivos a recolectar, la orientación con respecto a las indicaciones para realizar un hemocultivo es limitada (1,2). En la práctica clínica, una gran proporción de hemocultivos se indican para evaluar fiebre aguda o persistente, o leucocitosis (3,4); sin embargo, varios estudios han demostrado una falta de correlación entre estos parámetros clínicos y bacteriemia (5-7). Los hemocultivos innecesarios se asocian con aumentos en la duración de la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos y otras pruebas de laboratorio (7). También pueden conducir a anemia, malestar del paciente y eventos adversos asociados con antibióticos iniciados por contaminantes. En una encuesta de residentes y médicos tratantes informaron que los principales factores que influyeron en las decisiones de toma de hemocultivos fueron la falta de orientación clínica y la expectativa de que los hemocultivos son componentes estándar de un estudio de fiebre (8).

En países de bajos ingresos la situación es diferente, en los hospitales públicos hay clara limitación para la realización de hemocultivos lo que hace imperativo conocer las indicaciones precisas para la toma de estos realizando un uso adecuado y racional de los recursos.

Indicaciones del Hemocultivo

Según la evidencia, los hemocultivos de rutina estarían indicados en síndromes con alta probabilidad pretest para bacteriemia (1,2,4,6,9). En este sentido la realización de una buena historia clínica es fundamental, con un examen físico exhaustivo que llevará a un diagnóstico presuntivo que permita decidir la realización de hemocultivo por franca sospecha de bacteriemia. De forma general se indica la obtención de hemocultivos siempre que haya sospecha clínica de sepsis o fiebre de origen desconocido (9-12).

Siempre que sea posible se debe realizar hemocultivo antes de la indicación de antibióticos, particularmente en enfermedades sistémicas. En niños y adultos mayores con disminución súbita de la vitalidad la realización de un hemocultivo

es contributivo ya que en esta población podrían no presentarse los síntomas y signos clínicos de sepsis de modo significativo (13).

Según el diagnóstico clínico la probabilidad de bacteriemia y por ende, de hemocultivos positivos será variable, así en shock séptico (14,15), osteomielitis vertebral, absceso epidural (16,17), meningitis, pielonefritis (18,19) por ejemplo, la probabilidad de hemocultivo positivo será alta, mientras que en celulitis no complicadas, infecciones urinaria baja, neumonías adquiridas en la comunidad, las probabilidades de aislamientos en cultivos sanguíneos son bajas (20-25), siendo aún más bajas ante la presencia de fiebre en episodio aislado y fiebre en las primeras 48 horas del posoperatorio, según diferentes estudios (4,26,27).

La realización de hemocultivos en el seguimiento o control de bacteriemias están claramente establecidos ante el aislamiento de *S. aureus*, luego del 2 al 4 día de iniciados los antibióticos, ya que su resultado impactará en los días totales de antibióticos (28). La persistencia de hemocultivos positivos en infecciones por bacilos Gram negativos es variable, por lo que su realización como control dependerá de la persistencia de la fiebre, presencia de catéter venoso central, malignidad o catéteres en infección urinarias, entre otros factores (29-32).

Caso aparte representa el diagnóstico de Neutropenia febril por cáncer, donde siempre la toma de hemocultivos debe realizarse, idealmente previos al inicio de antibióticos en la primera hora, llamada también hora dorada (33).

En el Cuadro 1 se definen porcentualmente probabilidades de bacteriemia permitiendo decidir la necesidad de la toma de hemocultivos, indicándose los mismos, en al menos, probabilidad moderada y alta.

Extracción de Muestras para Hemocultivos

Momento para la toma de Hemocultivos

Pocos son los estudios que han tratado de establecer el momento óptimo para la toma de hemocultivos y maximizar el aislamiento de patógenos en la sangre. Datos experimentales demuestran que la afluencia de la bacteria dentro del torrente sanguíneo es seguida de una hora

HEMOCULTIVO: FASE PRE-ANALÍTICA

Cuadro 1

Probabilidad pretest de Bacteriemia en escenarios clínicos comunes

< 5% (Muy bajo)	> 10 % (Bajo)	10 % a < 20 % (Bajo a moderado)	20 % a < 50 % (Moderado)	> 50 % (Alto)
Fiebre en primeras 48 horas de cirugía	Celulitis no complicada	Celulitis en pacientes con	Sepsis osteomielitis vertebral Abscesos epidurales Artritis sépticas no postraumática	Discitis y
Fiebre aislada	IU baja NAC y NAAS	NAVM	Pielonefritis aguda Colangitis Absceso hepático	Meningitis Infecciones de válvulas ventrículo atriales
			NAC severa Infecciones en DVP	Shock séptico Infecciones asociadas a catéteres
			Escalofrío en pacientes febriles	

Abreviaciones: IU: Infección urinaria; NAC: Neumonía adquirida en la comunidad; NAAS: Neumonía asociada a la atención de la salud; NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica;

Modificado de: Fabre V, Sharara S, Salinas A, Carroll K, Desai S, Cosgrove S. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1339-7.

antes del escalofrío y el desarrollo de la fiebre. Aunque es una práctica común obtener los hemocultivos en intervalos arbitrarios de 30-60 minutos, hay estudios que demostraron que no existe diferencias en aislar el microorganismo cuando las muestras de sangre eran tomadas de manera simultaneas o en espacios de intervalos de más de 24 horas y se ha observado que no hay diferencias significativas en la positividad de los hemocultivos obtenidos en relación con los períodos febriles de los pacientes (34,35).

En un estudio observacional publicado en el 2018 se investigó la relación entre la positividad del hemocultivo y el tiempo transcurrido entre el último inicio de escalofríos y el momento en que se recogieron los hemocultivos. Los resultados demostraron que los hemocultivos obtenidos dentro de las 2 horas después de que comenzaron los escalofríos más recientes se asociaron con una positividad superior. Como era de esperarse la positividad de los hemocultivos fue mayor en aquellas botellas empleadas justamente después de iniciados los escalofríos (36).

Este resultado es biológicamente plausible debido a que los macrófagos principalmente del hígado y bazo, conocidos como del Sistema Reticuloendotelial (SRE), pueden haber removido algunas sustancias exógenas circulantes como bacterias al momento de iniciada la fiebre. Por lo tanto, cuando un paciente tiene escalofríos, los hemocultivos deben obtenerse sin demora (36).

La frecuencia de los escalofríos fue un fuerte indicador de bacteriemia. Este resultado puede ser explicado de la siguiente manera: Después de eliminar las bacterias circulantes a través del SRE, si el foco primario de bacterias no está bajo control, estos patógenos invaden la circulación nuevamente y causan escalofríos repetidamente. Por lo tanto, a los pacientes de dicho estudio se les preguntó no sólo si habían experimentado escalofríos, sino también cuándo y cuántas veces tenían para evaluar el riesgo de bacteriemia (36).

La extracción de sangre debe hacerse antes de iniciar la administración del tratamiento antibiótico y en el caso de que esto no fuera posible,

cuando el antibiótico esté en su concentración valle (justo antes de la siguiente dosis) (35). La exposición previa a antimicrobianos dentro de las 48 horas redujo significativamente la positividad del hemocultivo ante la exposición antimicrobiana efectiva que ante los antimicrobianos ineficaces (10,0 % frente a 37,5 %, $p = 0,28$). Aunque algunos informes no han encontrado asociación entre el uso previo de antibióticos y la bacteriemia, Taniguchi y col. en el 2018 confirmaron que se deben tomar hemocultivos antes de administrar los antibióticos (36).

Los hemocultivos deben ser obtenidos simultáneamente (en un corto período de tiempo). La toma de muestra de sangre a diferentes intervalos solo está indicada cuando es necesario documentar bacteriemia continua en pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa u otras infecciones endovasculares (relacionadas a catéter) (34). Aunque no existe una recomendación universal sobre el intervalo de tiempo a respetar entre cada extracción y aunque por lo general se aconseja que estén separadas 10-30 minutos, este intervalo se puede acortar en situaciones de extrema urgencia e incluso en estos casos, para no retrasar el tratamiento antibiótico, pueden extraerse los hemocultivos simultáneamente de extremidades diferentes. En los casos en los que el foco de infección no está claro y los primeros hemocultivos son negativos, puede estar indicado repetir la extracción tras 24-48 horas. Está recomendado extraer una nueva tanda de hemocultivos a las 48-72 horas de una bacteriemia ya diagnosticada a fin de conocer si persiste el aislamiento del mismo microorganismo a pesar de tratamiento antimicrobiano, lo que se conoce como bacteriemia complicada. No se recomienda la extracción seriada de hemocultivos en pacientes pediátricos, excepto en los pacientes inmunodeprimidos (35).

Es muy importante que el profesional encargado de la toma del hemocultivo tenga formación sobre el momento y el lugar de extracción, la cantidad de sangre que hay que obtener, la atmósfera de los frascos de cultivo (aerobia y anaerobia), el número de extracciones y las condiciones de asepsia que hay que seguir, ya que este proceso formativo es esencial para mejorar la rentabilidad clínica de esta prueba (35).

Desinfección de la piel y prevención de la contaminación de hemocultivos

La mayoría de los hemocultivos son tomados por venopuntura (Extracción Periférica). Con el objetivo de minimizar el riesgo de contaminación con la flora de la piel, los sitios de venopunción requieren antisepsia. Un número de antisépticos se han empleado para tal fin, como alcohol isopropílico al 70 %, tinturas de yodo, iodo-povidona, iodóforos y gluconato de clorhexidina. Varios estudios han comparado dichos antisépticos, concluyendo lo siguiente:

1. Las tinturas de Iodo y Gluconato de Clorhexidina son superiores a las preparaciones de Iodo-povidona.
2. Las tinturas de yodo y el Gluconato de Clorhexidina son probablemente equivalentes (34,35,37-41).

Las preparaciones que contienen yodo requieren de suficiente tiempo para la antisepsia de la superficie (30 segundos para las tinturas de Iodo y de 1,5-2 minutos para los iodóforos). El Gluconato de Clorhexidina requieren un tiempo similar a las tinturas de yodo, pero no está asociada a reacciones alergias y no necesita limpiar la piel después de finalizada la venopuntura. La principal desventaja del Gluconato de Clorhexidina es que no puede ser empleada en la antisepsia de la piel de lactantes menores de 2 meses de edad, sin embargo; es el más recomendado en lactantes mayores de 2 meses de edad; niños y adultos. En pacientes menores de 2 meses de edad, el alcohol isopropílico al 70 % es una alternativa aceptable para la desinfección de la piel (34).

Recolección de Hemocultivos

Los hemocultivos deben ser tomados usando medidas de precaución estándar. La estricta técnica de asepsia debe ser empleada durante todo el procedimiento. La sangre debe ser obtenida de vías venosas y no de las arterias. Los cultivos de sangre arterial no están asociados con un mayor diagnóstico que los cultivos de sangre venosa, por lo tanto, no están recomendados. Los hemo-

cultivos obtenidos de dispositivos de acceso intravascular, tales como catéteres intravenosos y puertos, están asociados con mayor tasa de contaminación que los hemocultivos obtenidos por venopuntura (Extracción Periférica). Aunque ocasionalmente la sangre necesita ser obtenida de una línea intravenosa o dispositivo de acceso similar, un hemocultivo de tales dispositivos debe ser pareado con otro hemocultivo obtenido por venopuntura (Extracción Periférica) para la adecuada interpretación ante un resultado positivo (34,35).

Si los hemocultivos para bacterias u hongos son tomados a través de una línea intravenosa, no es necesario descartar el volumen inicial de sangre o limpiar la línea con solución salina para eliminar la heparina residual u otros anticoagulantes ya que la actividad antimicrobiana de la heparina es efectivamente eliminada por medios de cultivos ricos en proteínas (34).

Después de que el sitio de venopuntura es identificado, el tabique de goma sobre las botellas o tubos de hemocultivos, deben ser desinfectados con alcohol isopropílico al 70 % y dejar secar posteriormente. Al sitio de venopuntura se debe aplicar las medidas de asepsia respectiva, la persona que toma el hemocultivo no debe palpar la vena después de la antisepsia de la piel, a menos que esté usando guantes estériles. Está recomendado que la sangre sea tomada en una jeringa estéril y luego transferida a la botella o tubo de hemocultivo (35) cambiando de equipo y localización anatómica en la extracción de cada hemocultivo (36). La sangre puede ser tomada directamente en tubos que contengan poliatenolsulfonato de sodio (SPS), pero nunca deben ser tomados en otros tubos que contengan otros anticoagulantes. La sangre de un tubo de SPS puede ser transferida a un medio de hemocultivo. Tomar la sangre directamente dentro de los viales de hemocultivos (por ejemplo, usando un portaagujas diseñado para recoger sangre dentro de tubos), no está recomendado debido al riesgo de reflujo de sangre dentro de la vena y a que el volumen de sangre dentro del tubo o botella de hemocultivo no puede ser controlado. Los tubos/botellas de hemocultivos deben ser invertidas suavemente algunas veces para prevenir la coagulación (34).

Por muchos años fue una práctica estándar de cambiar las agujas antes de inocular la sangre

dentro de las botellas/tubos de hemocultivos. Aunque algunos estudios han mostrado que usando la misma aguja tanto para la toma de la sangre, así como también para la inoculación de la sangre en las botellas de hemocultivo, no existe un incremento significativo en las tasas de contaminación, un metaanálisis mostró un leve incremento en la tasa de contaminación cuando las agujas no fueron cambiadas (34,39,40).

Independiente del método usado para la toma de hemocultivos, los laboratorios deberían validar que su proceso es efectivo en minimizar las tasas de contaminación en un rango aceptable, típicamente $\leq 3\%$ (34,35,37).

Hemocultivos contaminados

Los hemocultivos permanecen con referencia standard para el diagnóstico de bacteriemia, pero su contaminación representa más del 50 % de hemocultivos positivos (38).

La *College of American Pathologists* (CAP) define un set o conjunto de hemocultivos como una muestra de sangre recolectados de una sola venopunción y luego inoculados en una botella aeróbica y una anaeróbica. La CAP define un hemocultivo contaminado como la presencia de uno o más de los siguientes organismos encontrados en un solo conjunto hemocultivo y solo en uno de una serie de dos o tres conjuntos de hemocultivos: *Staphylococcus* coagulasa-negativos (SCN) en el 75-88 % de los hemocultivos contaminados, *Micrococcus spp.*, estreptococos del grupo viridans, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.* y *Bacilo spp.* (37,38,40).

La prevalencia de hemocultivos contaminados varía de 0,6 % a 17 % de los hemocultivos realizados y diversos factores influyen en dicha tasa de variación tales como en hospitales de entrenamiento, especialmente en el departamento de emergencia. La rápida rotación de personal, la falta de capacitación continua y la carga de trabajo pueden contribuir a este fenómeno. La edad y comorbilidades del paciente también han estado asociados a hemocultivos contaminados (38).

Las contaminaciones se atribuyen a la transferencia de microorganismos del entorno inmediato del paciente o, más raramente, de las manos de los trabajadores de la salud. La

diversidad de los SCN de la flora de la piel sugiere que provienen de varias fuentes (por ejemplo, estrato córneo, área contigua, ropa y piel de otros humanos), pero después del tratamiento antiséptico, la repoblación del sitio ocurre por alguna cepa que no puede ser eliminada por el antiséptico tópico. Más del 20 % de la flora de la piel puede estar fuera de alcance de la desinfección porque los microorganismos se localizan en las unidades pilosebáceas y en otros sitios donde los lípidos y superficie de los epitelios cornificados les ofrecen protección. Estos datos sugieren que los hemocultivos contaminados pueden deberse a una antisepsia defectuosa (38,40).

Cómo Diferenciar un Contaminante de un Patógeno

Puede ser difícil hacer la distinción entre un contaminante y un patógeno, como algunos típicos contaminantes de hemocultivos como el SCN, que pueden causar infecciones relacionadas a catéter como de otros cuerpos extraños. Tal diferenciación puede ser realizada o por evaluación clínica o por el número de hemocultivos que muestra el crecimiento de un microorganismo en particular. Frecuentemente, tal microorganismo sólo se considera clínicamente relevante si se aísla en al menos 2 hemocultivos separados (por venopunciones), porque las probabilidades de tener ambos cultivos contaminados con el mismo patógeno son muy pequeñas. Sin embargo, este enfoque no se puede utilizar en entornos donde sólo se muestra un hemocultivo. El tiempo de detección también puede ser de ayuda en la interpretación, como se ha demostrado que los contaminantes muestran un crecimiento más lento que los verdaderos patógenos (40).

Tiene sentido pensar que el inóculo bacteriano en una real bacteriemia es mayor que en un hemocultivo negativo y crece más rápido. Cuando un SCN es aislado, un tiempo de crecimiento de más de 20 horas se suele considerar a favor de un contaminante. La administración previa de antibióticos, el volumen de la muestra de sangre, el retraso de transferencia de la muestra y la revisión del intervalo de hemocultivo, son factores que disminuyen la fiabilidad de este parámetro. Además, los tiempos de crecimiento entre los contaminantes y los verdaderos patógenos se

superponen. Hoy en día, aunque puede verse afectado por el volumen de sangre inoculado en la botella de hemocultivo, el aumento del rendimiento de los sistemas de incubadoras reduce el tiempo de detección. Aunque el tiempo de detección del SCN es todavía más largo que el de otros microorganismos (por ejemplo, Enterobacteriaceae, *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo viridans), el umbral de 20 horas para considerar un SCN como el contaminante debe ser revisado (38).

Corynebacterium spp., *Bacillus spp.* (excepto *Bacillus anthracis*), *Micrococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* y *Cutibacterium spp.* rara vez se asocian con infecciones y casi siempre son contaminantes. Los SCN pueden causar una infección verdadera, pero son mucho más a menudo implicados como contaminantes. Aislamiento de *Enterococcus spp.* o especies Gram-negativas no fermentadoras (por ejemplo, *Acinetobacter spp.* o *Stenotrophomonas maltophilia*) y estreptococos viridans es a menudo incierto su importancia clínica, lo que complica su papel en la interpretación de los resultados de hemocultivos (40).

Estrategias para reducir la contaminación

1. Antisepsia

La antisepsia de la piel es un procedimiento crítico en el proceso de obtener hemocultivos. Son importantes tanto la técnica del flebotomista como el compuesto antiséptico que se emplea. Algunos estudios muestran que las soluciones de clorhexidina en base alcohólica son mejores que iodo-povidona en solución acuosa y disminuyen el porcentaje de contaminación al 2 % frente a la iodo-povidona (>3,0 %), con la ventaja del efecto residual de la biguanida frente al yodo. Para la selección del antiséptico a utilizar se debe tener en cuenta el tiempo de acción, capacidad de reducción de la flora de la piel y los efectos adversos asociados a su uso (37-40).

2. Guantes Estériles

En un estudio aleatorizado, se encontró que el porcentaje de contaminación fue 0,6 % cuando

la muestra se obtuvo con guante estéril y 1,1 % cuando se utilizó guante limpio no estéril (38-40).

3. Desinfección de las Botellas de Hemocultivo

El estudio Q-probes del CAP realizado en 640 hospitales, determinó que la aplicación de un antiséptico en la tapa de las botellas se asoció con una tasa de contaminación de 2,3 %, comparada con un 3,4 % en los que no realizan esta desinfección, sin embargo, los productos yodados no deben utilizarse ya que puede erosionar el material del tapón, facilitando la introducción de potenciales contaminantes (37,39,40).

4. Sistema Abierto vs. Cerrado

Algunos estudios refieren que el sistema abierto aumenta los riesgos de contaminación, mientras que el uso de camisa de extracción de sangre (ej. Vacutainer®) integrado con un sistema de seguridad que evite el riesgo de reflujo del medio del frasco de hemocultivo hacia el torrente sanguíneo del paciente, reduce el riesgo de contaminación debido a que este sistema permite extraer directamente los cultivos sin retirar la aguja del paciente; sin embargo, en pacientes edematizados o con difícil acceso venoso, se dificulta la utilización de sistema cerrado (38).

Consecuencias Clínicas de Hemocultivos Contaminados

Hay varias consecuencias clínicas adversas de los hemocultivos contaminados, el más obvio de los cuales es una mayor exposición a los antibióticos. Bates y col. (15) encontraron que el uso de antibióticos intravenosos fueron un 39 % más altos para los episodios de hemocultivos contaminados que entre los pacientes con cultivo negativo. Doern y col. señalan que el 41 % de los episodios de contaminación de hemocultivos debido a SCN se trataron con antibióticos (34 % recibiendo vancomicina innecesariamente). Del mismo modo, Lee y col. (25) evidenciaron que el 41 % de 178 pacientes con contaminantes recibieron antibióticos intravenosos innecesarios. Muchos de los pacientes que comienzan con antibióticos por eventos de contaminación

recibieron tratamiento prolongado; en promedio de 6,5-7 días con vancomicina por hemocultivos contaminados por SCN (39).

Esta mayor exposición a los antibióticos está asociada con varios efectos adversos potenciales incluidas reacciones alérgicas, interacciones farmacológicas, aparición de resistencia a los antibióticos, y alteración del microbioma del huésped que puede conducir a infecciones por *Clostridioides difficile*, así como otras consecuencias adversas. Desafortunadamente, existen datos limitados para cuantificar la carga de los eventos adversos que están específicamente asociados con hemocultivos contaminados. Si bien un estudio reveló que los pacientes con los hemocultivos que recibieron antibióticos tuvieron tasas brutas de mortalidad más altas en 1 y 2 semanas que aquellos que no lo hicieron, este hallazgo fue confundido por el hecho de que los pacientes que recibieron los antibióticos eran más enfermos y tenían más comorbilidades (por ejemplo, malignidad), y sus muertes no se consideró que estuvieran directamente relacionados con las consecuencias de la administración innecesaria de antibióticos (39).

Factores Predictores de Hemocultivos Contaminados

Hernández-Bou y col. evidenciaron en su estudio donde se evaluaron 169 hemocultivos con crecimiento bacteriano en lactantes de 0 a 36 meses, publicado en el 2015, diferencias significativas entre los hemocultivos contaminados y los hemocultivos positivos en relación con el tiempo de positividad y el valor de la PCR. Los microorganismos contaminantes se caracterizan por un tiempo de positividad claramente superior al de los patógenos, con un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 96,9 % para un tiempo de positividad ≥ 16 h para su identificación. Si bien este hallazgo resulta paralelo al descrito por otros autores en estudios previos similares, llama la atención el menor tiempo de positividad, tanto para los microorganismos patógenos como especialmente para los contaminantes, observado en este estudio en relación con los trabajos mencionados, en los que el tiempo de positividad descrito para los microorganismos patógenos oscila entre 13,8 y 19,9 horas, y para

los contaminantes, entre 31,1 y 37,6 horas. Estas diferencias son principalmente atribuibles a los distintos sistemas de monitorización de los hemocultivos empleados en dichos estudios, ya que la mayoría están realizados en la década de los años noventa. En los últimos años, la aparición de los sistemas automáticos de monitorización continua de hemocultivos ha conllevado una disminución significativa del tiempo de emisión de los resultados, además de incrementar notablemente la positividad de los mismos (42).

En este estudio, también la PCR se ha mostrado como el parámetro analítico más útil para identificar precozmente un hemocultivo contaminado, con un VPP del 95,1 % para un valor de PCR ≤ 30 mg/L. Según los autores, el valor de PCR no ha sido evaluado con este fin por otros autores. En los estudios de Sard y col. y de Segal y Chamberlain (43,44), se observa una diferencia estadísticamente significativa en la cifra de leucocitos totales entre los hemocultivos contaminados y los positivos, proponiendo el primero una cifra $< 15\ 000/\text{mm}^3$ como factor predictor de contaminación, con un VPP del 86,8 %. Si bien en dicha investigación también se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número absoluto de leucocitos entre los 2 grupos, la de la PCR es mayor. El cambio en la distribución de patógenos causantes de bacteriemia acontecido en los últimos años explicaría este resultado, con una limitada utilidad del valor de los leucocitos en la identificación de los mismos. Además de estos 2 factores, la identificación inicial de la tinción de Gram como presumiblemente contaminante se ha mostrado como el parámetro individual más útil para la identificación precoz de un hemocultivo contaminado, con un VPP del 97,5 %. Este hallazgo, paralelo al descrito por otros autores, enfatiza la importancia de una buena correlación entre el resultado inicial de la tinción de Gram y la identificación definitiva (42-44).

Bacteriemia asociada a catéter. Extracción de las muestras

La bacteriemia asociada a catéter se define como la presencia de al menos un hemocultivo positivo obtenido por vía periférica, en un paciente con un catéter endovenoso con signos clínicos

de infección (fiebre, escalofríos o hipotensión), sin otro foco identificable de infección distinto al catéter y que cumpla con al menos uno de los siguientes criterios:

- * Aislamiento significativo del mismo microorganismo en el cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta de catéter.
- * Hemocultivos cuantitativos positivos obtenidos simultáneamente por el catéter y por una vena periférica y con una relación de unidades formadoras de colonias de 3:1 a favor del primero (45).

El diagnóstico de la bacteriemia asociada a catéteres vasculares suele ser un diagnóstico de exclusión y no existe un estándar de oro microbiológico para su diagnóstico, en estos casos es fundamental la documentación de la bacteriemia y por otra parte demostrar que la infección es causada por el catéter (46).

Para realizar un correcto diagnóstico de la bacteriemia asociada a catéter, lo primordial es la clínica del paciente, que puede cursar con fiebre y escalofríos, pero en ocasiones es inespecífica (45) y que debe asociarse a la realización de métodos diagnósticos que permiten el aislamiento de ciertos microorganismos en sangre como el *S. aureus*, *S. epidermidis* y otras especies de estafilococos, *Corynebacterium spp.* o *Candida spp.*, en ausencia de otro foco de infección debe hacer sospechar un origen de la infección en el catéter (47).

La coincidencia de los aislamientos obtenidos del punto de inserción o del cultivo del catéter y los aislados en hemocultivos es fundamental a la hora de realizar un diagnóstico definitivo de la bacteriemia asociada a catéter (47).

Existen métodos microbiológicos que permiten ayudar a confirmar el diagnóstico dividiéndose en dos grandes grupos:

- * Procedimientos microbiológicos en catéteres retirados: se realizan por varias razones como son: catéteres en pacientes con bacteriemia que no mejoran con tratamiento antimicrobiano correcto, catéteres con infección del túnel subcutáneo, catéteres causantes de émbolos pulmonares, catéteres causantes de endocarditis, catéteres infectados con microorganismos difíciles de erradicar sin que se retire el mismo. En este grupo

se procesa el segmento final del catéter, los últimos 5 cm. Si es catéter arterial pulmonar, la muestra debe incluir el introductor y en los dispositivos totalmente implantados, se debe cultivar el reservorio, además de la punta (45). En estos casos, debe realizarse un hemocultivo dentro de los 30 min siguientes a la extracción del mismo.

Los procedimientos microbiológicos para las puntas de catéteres pueden dividirse en tres grupos:

- * Cultivos cualitativos: se introduce la punta del catéter en un medio de cultivo y se evalúa la turbidez del medio. Luego se realiza un subcultivo en medios sólidos para identificar el microorganismo y realizar el antibiograma. Desventaja tiene falta de valor predictivo positivo e impide conocer el grado de colonización.
- * Métodos cuantitativos y semicuantitativos que permiten conocer el grado de carga microbiana de la muestra (45).

Hay otra clasificación, que determina si la colonización está afuera del catéter, adentro del túnel o ambos. Un catéter recientemente implantado, menor de 7 días, es más probable que se colonice por flora de piel, estando indicada la técnica de Maki, para detección de colonización externa. Los catéteres que tienen más de 7 días recomiendan un método que tenga en cuenta más colonización intraluminal, como la técnica de sonicación.

Se describen los métodos en base a esta última clasificación (45):

1. Cultivo para detección de colonización extraluminal. Método semicuantitativo de Maki. Cuando en el cultivo crecen más de 15 UFC por placa se considera que el catéter está colonizado y la mayoría de estos pacientes tenían bacteriemia. La especificidad de esta técnica es de 76%. Por otro lado, es importante considerar que un cultivo de catéter positivo por la técnica de Maki tiene escaso valor predictivo positivo.
2. Cultivo para la detección de colonización intraluminal. Modificación de la técnica de Cleri, cuantifica microorganismos que

colonizan la luz del catéter, lavando la luz del mismo.

3. Cultivo para detección de colonización extra o intraluminal, como la sonicación. Es una técnica cuantitativa, consiste en el baño de ultrasonidos que facilitan liberación de microorganismos, en un caldo de cultivo, que estaban adheridos a la superficie del catéter tanto interna como externamente (45).

En el caso de la población pediátrica, un reciente hallazgo diagnóstico de relevancia, ha sido la demostración por Aldea Mansilla y col., que en los catéteres centrales de inserción periférica (PICC), proponen una alternativa de optimización diagnóstica basada en el corte longitudinal del catéter, previa realización de la técnica de Maki (45).

Hay otras técnicas de diagnóstico rápido, de la infección relacionada con catéter, cuando se ha logrado retiro del mismo, que son técnicas rápidas basadas en la tinción de la punta del catéter o pruebas moleculares, como la PCR 16s o MALDI-TOF (45). Es importante acotar que a pesar de su rapidez estas técnicas no sustituyen el cultivo, ya que no permiten la identificación del microorganismo y su relación con los microorganismos aislados en los hemocultivos y tampoco permiten la realización de estudios de susceptibilidad.

Procedimientos microbiológicos manteniendo el catéter. En situaciones en donde se sospeche que el origen de la bacteriemia es el catéter y no sea fácil recambiar o prescindir de este, se debe utilizar la técnica del tiempo diferencial de positividad, que consiste en comparar el tiempo que tardan los frascos de hemocultivos en dar un resultado positivo, los extraídos de sangre periférica con los obtenidos de la luz del catéter. Tomando en consideración que a cada frasco se inocula la misma cantidad de sangre y se deben incubar inmediatamente. Si el foco es el catéter, el inóculo bacteriano inicial será mayor, por lo que deberá alcanzar la positividad antes, con una diferencia de al menos 120 minutos respecto al hemocultivo extraído por sangre periférica.

En estos casos, existe otra técnica que es la cuantificación de la cantidad de bacterias

presentes en la sangre obtenida de diferentes localizaciones (catéteres y vía periférica). Luego que se centrifugan los tubos se realiza un cultivo cuantitativo en placas de agar, considerando que hay infección si el número de bacterias de la muestra obtenida a través del catéter es tres veces superior al de la sangre obtenida de vía periférica (48).

Las recomendaciones específicas para el diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con el catéter son:

- * No deben enviarse para cultivos las puntas de catéter retiradas sin sospecha clínica de infección.
- * Si hay sospecha de infección asociada a catéter y siempre que pueda ser retirado, el cultivo de punta de catéter en combinación con otros métodos microbiológicos aporta un diagnóstico de certeza.
- * En el caso de dispositivos con reservorios totalmente implantables, además de la punta hay que mandar el reservorio entero para su cultivo.
- * Si se sospecha infección relacionada con el catéter, se debe enviar la punta para cultivo por el método semicuantitativo y extraer al menos dos hemocultivos con técnica aséptica, antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
- * Si existen signos de infección local, se debe enviar un frotis de exudado para realizar tinción de Gram y cultivo.
- * Las técnicas disponibles en el laboratorio se basan en la detección de colonización extraluminal (técnica de Maki), intraluminal (técnica de Cleri) o ambas simultáneamente (técnica de Brun-Buisson, de sonicación y de Maki con apertura longitudinal en PICCs de silicona en neonatos) (45).

Como conclusión, se plantea que no existe un método ideal para el diagnóstico de la infección asociada a catéter. Los métodos cuantitativos tienen mayor sensibilidad, pero son más laboriosos que el método semicuantitativo de Maki, siendo el utilizado con mayor frecuencia. El cultivo de la conexión /conectores ofrece información de la colonización intraluminal y el

método semicuantitativo sobre la colonización de la superficie externa del catéter (45).

Endocarditis. Extracción de muestras

La bacteriemia que se produce en los pacientes con endocarditis suele ser continua, de bajo grado, persistente y no siempre está asociada a picos febriles, por tal motivo la toma del hemocultivo no debe estar necesariamente relacionada con el pico febril (48).

En las endocarditis el mismo microorganismo suele crecer en todas las botellas, planteando que cuando crece en pocas botellas debe ser interpretado con cuidado, porque pudiera ser contaminación, principalmente en el caso de *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Corynebacterium spp.* y *P. acnés* (48).

Los métodos de cultivos convencionales muestran resultados positivos dentro de las 48 horas, rara vez se requiere una incubación de más de 5 días cuando se utilizan sistemas y medios modernos de cultivos de sangre de monitoreo continuo automatizado (46). Si a los 5 días los cultivos son negativos, se recomienda prolongar la incubación hasta 14 días con la finalidad de lograr la recuperación de organismos exigentes como las bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*) y *Brucella spp.* (46).

Hay otros microorganismos como las micobacterias y hongos dismórficos que requieren períodos de incubación más prolongados. Para la gran mayoría de los agentes etiológicos de la endocarditis infecciosa los medios de cultivos convencionales son suficientes, sin embargo, hay algunos agentes etiológicos menos comunes que pueden no ser detectados. Los agentes etiológicos de endocarditis con cultivo negativo son *Bartonella spp.* y *Coxiella burnetii*, pero pueden ser detectados por pruebas serológicas convencionales. En algunas ocasiones será necesario realizar métodos de amplificación molecular para detectar estos y otros microorganismos como *Tropheryma whipplei* y *Bartonella spp.* (46).

El volumen de sangre que se obtiene para cada hemocultivo conocido como set de hemocultivo,

consta de todos los frascos obtenidos de una sola punción venosa o de una extracción de sangre de catéter, y es la variable más importante para la recuperación de bacterias y hongos de pacientes. Para los recién nacidos y adolescentes, se debe cultivar un volumen de sangre apropiado para la edad y el peso (46). Se recomienda cultivar un volumen de sangre aproximadamente del 4,5 % del volumen total de sangre del paciente, volúmenes inferiores determinan en bacteriemias de bajo nivel resultados falsos negativos o un mayor tiempo para la detección de un resultado positivo (9). Otra variable por considerar es el número de hemocultivos a realizar durante cada proceso infeccioso, esta variable dependerá de la gravedad del paciente, si es adulto se deben considerar de 2 a 4 set de hemocultivos en la evaluación de cada período séptico (46).

Se debe también considerar la adecuada limpieza de la piel antes de realizar la toma de los cultivos para disminuir el riesgo de contaminación. Se recomienda en las guías de expertos, que la venopunción periférica es la técnica preferida para tomar el cultivo logrando obtener menos riesgo de contaminación que la muestra tomada de catéter (46).

En resumen, los puntos clave para el diagnóstico de bacteriemia o fungemia son:

- El volumen de sangre recolectada, no el tiempo, es lo más crítico.
- Desinfectar el sitio de punción con clorhexidina o tintura de yodo al 2 % en adultos y niños. Haciendo la acotación que en niños menores de 2 meses no se recomienda clorhexidina, utilizando povidona yodada y alcohol.
- Extraer sangre para cultivo antes de iniciar la terapia antimicrobiana.
- Los hemocultivos extraídos con catéter tienen mayor riesgo de contaminación (falsos positivos).
- No se debe enviar punta de catéter para cultivo sin un hemocultivo adjunto obtenido por venopunción.
- Nunca se debe refrigerar la sangre antes de la incubación.
- Usar un equipo de hemocultivo de 2 a 3 botellas para adultos, al menos 1 aeróbico 1 anaeróbico, y deben usarse al menos 1 o 2

botellas para aeróbicos para niños y considerar anaeróbicos cuando sea necesario.

REFERENCIAS

1. Fabre V, Sharara S, Salinas A, Carroll K, Desai S, Cosgrove S. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clin Infectious Dis.* 2020;71(5):1339-1337.
2. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *CID.* 2018;67(6):813-816.
3. Tabriz MS, Riederer K, Baran J Jr, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: Practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:624-627.
4. Linsenmeyer K, Gupta K, Strymish JM, Dhanani M, Brecher SM, Breu AC. Culture of spikes? Indications and yield of blood cultures in hospitalized medical patients. *J Hosp Med.* 2016;11:336-340.
5. Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, Shapiro NI, Howell M, Tang A, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. *J Emerg Med.* 2012;42:254-259.
6. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med.* 1990;113:495-500.
7. Zwang O, Albert RK. Analysis of strategies to improve cost-effectiveness of blood cultures. *J Hosp Med.* 2006;1:272-276.
8. Fabre V, Milstone AM, Keller SC, Carroll KC, Cosgrove SE. Prescribers' knowledge, attitudes, and perceptions about blood culturing practices for adult hospitalized patients: A call for action. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:1394-1396.
9. Cueto M, Pascual A. Desde el Laboratorio a la Clínica. El hemocultivo pediátrico: Indicaciones y técnica. *An Pediatr Contin.* 2007;5(5):279-282.
10. Thomson RB, Miller M. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology.* 8th edition. Washington DC: Am Soc Microbiol. 2003.p.286-331.
11. Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. Hemocultivos. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y

- Microbiología Clínica. 2003. Disponible en: <http://www.seimc.org>.
12. Paisley JW, Lauer BA. Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med.* 1994;14:17-30.
 13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
 14. Rhee C, Filbin MR, Massaro AF. Compliance with the national SEP-1 quality measure and association with sepsis outcomes: A multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2018;46:1585-1591.
 15. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis.* 1997;176:1538-1551.
 16. Nolla JM, Lora-Tamayo J, Gómez Vaquero C, Narváez J, Murillo O, Pedrero S, et al. Pyogenic arthritis of native joints in non-intravenous drug users: a detailed analysis of 268 cases attended in a tertiary hospital over 22 years. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:94-102.
 17. Aagaard T, Roed C, Dragsted C, Skinhoj P. Microbiological and therapeutic challenges in infectious spondylodiscitis: A cohort study of 100 cases, 2006–2011. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:417-424.
 18. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: ¿are they necessary? *Clin Infect Dis.* 2003;37:1127-1130.
 19. Ledochowski S, Abraham PS, Jacob X, Dumitrescu O, Lina G, Lepape A, et al. Relevance of blood cultures in acute pyelonephritis in a single-center retrospective study. *Intern Emerg Med.* 2015;10:607-612.
 20. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA.* 2012;308:502-511.
 21. Zhang D, Yang D, Makam AN. Utility of blood cultures in pneumonia. *Am J Med.* 2019;132:1233-1238.
 22. Yamazoe M, Tomioka H, Yamashita S, Furuta K, Kaneko M. Significance of blood cultures in nursing home-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2018;24:272-277.
 23. Abe T, Tokuda Y, Ishimatsu S, Birrer RB. Usefulness of initial blood cultures in patients admitted with pneumonia from an emergency department in Japan. *J Infect Chemother.* 2009;15:180-186.
 24. Cham G, Yan S, Heng BH, Seow E. Predicting positive blood cultures in patients presenting with pneumonia at an emergency department in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38:508-7.
 25. Lee J, Hwang SS, Kim K, Jo YH, Lee JH, Kim J, et al. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2014; 32:700-704.
 26. Copeland-Halperin LR, Stodghill J, Emery E, Trickey AW, Dort J. Clinical predictors of positive postoperative blood cultures. *Ann Surg.* 2018;267:297-302.
 27. Copeland-Halperin LR, Emery E, Collins D, Liu C, Dort J. Dogma without data: A clinical decision-making tool for postoperative blood cultures. *Am Surg.* 2018;84:1339-1344.
 28. 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:e18-55.
 29. López Dupla M, Martínez JA, Vidal F, Almela M, López J, Marco F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: A survey of 392 episodes. *J Intern Med.* 2005;258:172-180.
 30. Canzoneri CN, Akhavan BJ, Tosur Z, Andrade PEA, Aisenberg GM. Follow-up blood cultures in gram-negative bacteremia: Are they needed? *Clin Infect Dis.* 2017;65:1776-1779.
 31. Wiggers JB, Xiong W, Daneman N. Sending repeat cultures: is there a role in the management of bacteremic episodes? (SCRIBE study). *BMC Infect Dis.* 2016;16:286-67.
 32. Shi H, Kang CI, Cho SY, Huh K, Chung DR, Peck KR. Follow-up blood cultures add little value in the management of bacteremic urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38:695-702.
 33. Lamy B, Dutron S, Haouy S, Saumet L, Marchandin H, Sirvent N. Optimized blood culture strategy to document febrile neutropenia. *Pediatric Res.* 2021;89:1109-1116.
 34. Wilson ML, Mitchell M, Morris AJ, Murray PR, Reimer LG, Reller LB, et al. Principles and procedures for blood cultures: Approved guideline. Clin Laboratory Standards Institute. 2007;27(17):4-16.
 35. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano MDR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Procedimientos en microbiología clínica; diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Soc Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2017:12-15.
 36. Taniguchi T, Tsuchi S, Shiiki S, Narita M. High positivity of blood cultures obtained within two hours after shaking chills. *Internat J Infectious Diss.* 2018;76:23-28.

HEMOCULTIVO: FASE PRE-ANALÍTICA

37. Maldonado N, Robledo C, Munera MI, Capataz-Tafur C, Roncancio G, Franco L, et al. Caracterización de los procedimientos para la realización de hemocultivos en pacientes adultos, en instituciones hospitalarias del Área Metropolitana del Valle de Aburrá. *Asoc Colomb Infect.* 2017;19-25.
38. Dargere S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:964-969.
39. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein M P, et al. A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33:1-16.
40. Ombet S, Barbé B, Affolabi D, Ronat JB, Lompo P, Lunguya O, et al. Best practices of blood cultures in low- and middle-income countries. *Frontiers in Medicine.* 2019;6(131):1-27.
41. Story-Roller E, Weinstein MP. Chlorhexidine versus tincture of iodine for reduction of blood culture contamination rates: a prospective randomized crossover study. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):3007-3009.
42. Hernández-Bou S, Trenchs Sainz de la Maza V, Esquivel Ojeda JN, Giralt AG, Luaces Cubells C. Factores predictores de contaminación ante un hemocultivo con crecimiento bacteriano en Urgencias An Pediatr (Barc). 2015;82(6):426-432.
43. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:295-300.
44. Segal G, Chamberlain J. Resource utilization and contaminated blood cultures in children at risk for occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:469-473.
45. Aldea Mansilla C, Martínez-Alarcón J, Gracia Ahufinger I, Guembe Ramírez M. Microbiological diagnosis of catheter related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019;37(10):668-672.
46. Miller M, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll K, Chapin K, Gilligan P, et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of Infectious diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *IDSA. CID.* 2018;67:e1-e12.
47. Del Pozo León JL, Díez Aguilar M, Guinea Ortega J, Maciá Romero MD. Diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).* 2017;(60):15-27.
48. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).* 2017;(62):15-16.