

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 26 No. 3, 1997 [ver índice]

# HEMOCULTIVOS

Dra. Patricia García Cañete  
Profesor Auxiliar (Asociado)  
UDA Laboratorios Clínicos  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Carlos Pérez Cortés  
Profesor Auxiliar  
Depto. de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

A pesar de la disponibilidad de nuevos antibióticos, se estima que en los Estados Unidos ocurren alrededor de 200.000 casos de septicemia al año con un 20 a 50% de letalidad. La infección del torrente sanguíneo o bacteriemia, constituye un cuadro clínico grave, con una incidencia en Chile de 1,8/1.000 egresos hospitalarios, cifra que subestima el problema, pues existe una subnotificación importante. El hemocultivo o cultivo microbiológico de la sangre es el único examen que permite su confirmación.

En el último tiempo han ocurrido varios cambios en este tema, tales como el aumento del número de pacientes inmunocomprometidos, la necesidad de aislar microorganismos no habituales y el advenimiento de sistemas automatizados. Es por ello que nos ha parecido importante revisar en este artículo algunos aspectos, como indicación de los hemocultivos, su clasificación, toma de la muestra (momento de la obtención, número de hemocultivos, volumen de sangre), diferenciación de bacteremia versus contaminación, sistemas de hemocultivos e interpretación de los resultados obtenidos.

## Indicaciones

La indicación clásica de obtener hemocultivos, es la sospecha de bacteremia en pacientes con o sin foco aparente de infección. Los factores clásicos asociados a la presencia de bacteremia verdadera, son la presencia de calofríos y fiebre mayor a 38,3°C, existencia de enfermedades subyacentes graves (usualmente mortales a un plazo no mayor de 5 años), cuadros de abdomen agudo y el antecedente de drogadicción intravenosa. También todas aquellas infecciones que producen bacteremias continuas, como la endocarditis bacteriana y en general las infecciones endovasculares. En los casos en que no existe alguno de estos marcadores de bacteremia o cuando el paciente ya esté recibiendo antimicrobianos, la probabilidad de aislar agentes infecciosos en hemocultivos disminuye en forma muy significativa.

## Clasificación

Los hemocultivos se pueden clasificar según el tipo de paciente, pues los microorganismos son distintos en pacientes inmunosuprimidos o inmunocompetentes, adultos o pediátricos, que estén o no bajo terapia antibiótica según la toma de la muestra, pueden ser clasificados en hemocultivos periféricos o centrales (obtenidos a través de un catéter venoso central.) También pueden clasificarse según el tipo de microorganismos que se esté investigando, ya que se requieren distintos sistemas de hemocultivos si se sospechan bacterias aeróbicas, anaeróbicas, fastidiosas, micobacterias, hongos o virus. Por último, se pueden clasificar

según la metodología de los distintos sistemas de hemocultivos en métodos convencionales (manuales), en sistemas semiautomatizados (lisis-centrifugación) o en sistemas automatizados (BACTEC, BacT/Alert, Septicheck, etcétera).

### Toma de la muestra

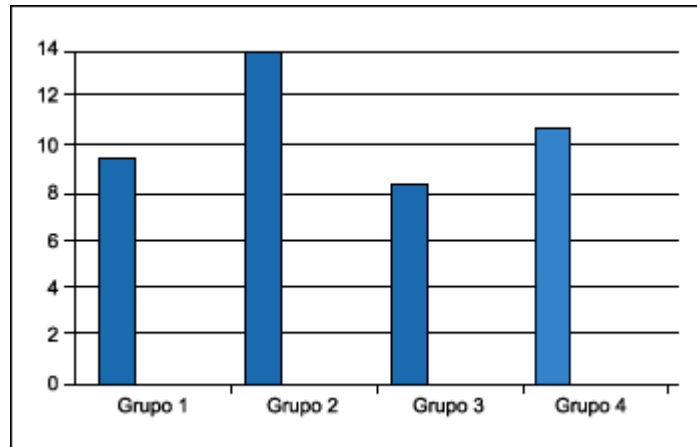
**Preparación de la piel.** Este aspecto es esencial si se quiere evitar la contaminación de los hemocultivos. En la actualidad, con los sistemas automatizados de hemocultivos, que evitan la manipulación de los mismo, prácticamente no existe la posibilidad de que los hemocultivos se contaminen en el laboratorio.

Después de la palpación de la vena, la piel debe ser lavada con povidona yodada, gluconato de clorhexidina al 2-4% o lavador quirúrgico. Con los dos primeros, la desinfección de la piel se realiza aplicando el líquido excéntrica. Se debe esperar que el antiséptico se seque para que ejerza su acción residual.

La punción debe ser efectuada siempre con guante, que deben estériles cuando se requiere palpar nuevamente la Inoculación de las botellas.

Se debe descontaminar con povidona yodada el tapón de goma antes de puncionar la botella y esperar a que ésta se seque, ya que el fabricante no garantiza la esterilidad de éste. Si bien existen controversias respecto al cambio de aguja antes de inocular la muestra en la botella, un meta-análisis reciente demuestra que el cambio disminuye el porcentaje de contaminación.

**Momento de la obtención de la muestra.** Se ha documentado que el mejor momento para obtener la muestra de sangre es entre 2 horas a 30 minutos antes del peak febril. Thompson y Evans (figura 1) demostraron en 78 episodios de bacteremia que el porcentaje más alto de positividad (14%) de los hemocultivos se observó que el grupo de pacientes cuyas muestras se habían obtenido entre 2,5 y 0,5 horas pre-peak, en comparación con las muestras obtenidas durante el peak (8%) y las muestras obtenidas entre 12 y 2,5 horas pre-peak p las muestras obtenidas 1 a 12 horas postpeak . Por esto, el mejor momento sería poco antes del inicio del peak febril, el que puede o no ser precedido por calofríos. Dado que no se puede predecir el momento del peak, se recomienda en forma arbitraria obtener tres hemocultivos en 24 horas, tomados cada 30 a 90 minutos. Si se trata de un paciente grave, se recomienda obtener los 2 a 3 hemocultivos dentro de un período corto de tiempo e iniciar precozmente la terapia antimicrobiana.

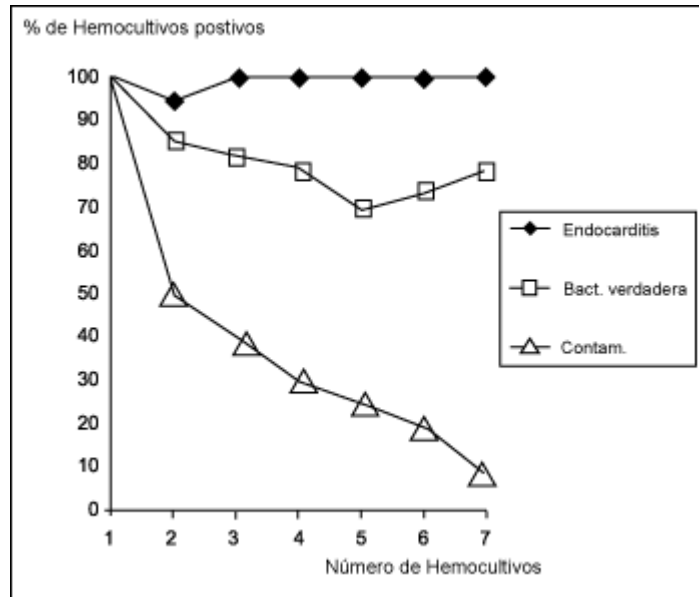


**Figura 1.**

Porcentaje de positividad de los hemocultivos según el momento de la toma de la muestra. El grupo 1 está constituido por pacientes cuyas muestras se obtuvieron entre 12 a 2,5 horas antes del peak febril. El grupo 2 por pacientes cuyas muestras se obtuvieron entre 2,5 y 0,5 horas pre-peak. El grupo 3, durante el peak y el grupo 4, entre 1 a 12 horas post-peak. Modificado de Thompson RB, Evans BL. Generalist microbiology tech sample G-1. In Tech sample. American Society Clinical Pathologists, Chicago, 1991.

**Volumen de la muestra.** Se considera actualmente una de las variables más críticas para aumentar la sensibilidad de los hemocultivos. Dado que la mayoría de las bacteremias son de baja magnitud (< 1 a 10 ufc/ml), a mayor volumen de muestra obtenido, mayor es la sensibilidad. Se sabe que por cada ml adicional de muestra que se inocule en la botella, aumenta la positividad entre un 2 a 5%. Recientemente, en un estudio pareado, Mermel y Maki demostraron una disminución significativa de la positividad de los hemocultivos cuando se obtenían en promedio 2,7 ml (69%) versus 8,7 ml (92%). Es por esto que las recomendaciones son obtener el máximo de volumen que la botella sea capaz de tolerar, manteniendo la relación 1:5 a 1:10 entre la muestra y el volumen de medio de cultivo. Para la gran mayoría de los sistemas automatizados, este volumen de 10 ml para adultos y de 3 a 5 ml para niños.

**Número de hemocultivos.** La recomendación general es 2 a 3 hemocultivos en un período de 24 horas. Se ha demostrado que en un episodio bacterémico la positividad de uno, dos y tres hemocultivos corresponde a 80%, 90% y 99% respectivamente. La obtención de 2 a 3 hemocultivos en 24 horas no sólo aumenta la probabilidad de recuperar las bacterias a partir de la sangre, sino que también permite diferenciar una bacteremia verdadera de una contaminación (figura 2).



**Figura 2.**

Evidencia de la importancia de obtener a lo menos 2 a 3 hemocultivos. Cuando 2 o 3 hemocultivos de una serie son positivos, es altamente improbable que se trate de una contaminación. Modificado de Weinstein M, Reller L. Murphy J. The clinical significance of positive blood culture: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. *Rev, Infect Dis* 1983; 5:35-53.

Si se sospecha endocarditis bacteriana, se recomienda obtener el primer set de 3 hemocultivos y si estos resultan negativos en las primeras 24 horas, obtener un segundo set de 3 hemocultivos más. En ningún caso se recomienda la obtención de sólo un hemocultivo. En el último tiempo se ha considerado la evaluación de los hemocultivos solitarios (únicos) como un instrumento para evaluar el control de calidad en microbiología,

### Diferenciación de bacteriana verdadera versus contaminación

No todos los hemocultivos positivos son clínicamente significativos. Se acepta un porcentaje de contaminación que varía entre 2 a 3%, el cual representa costos muy altos para las instituciones y los pacientes. Esta contaminación se atribuye principalmente a problemas durante la toma de la muestra, ya que con los sistemas de hemocultivos automatizados, la probabilidad que se contaminen en el laboratorio es remota. En la actualidad, la tasa de contaminación de los hemocultivos constituye un indicador de calidad en la toma de muestra,

Se han propuesto algunas recomendaciones que permiten predecir una bacteremia verdadera, sin embargo la interpretación de un hemocultivo positivo depende en última instancia de la presentación clínica y del curso de la enfermedad en un paciente determinado.

**Tipo de microorganismo.** Cuando el microorganismo aislado corresponde a flora de la piel, es necesario diferenciar si se trata de una bacteremia verdadera o de una contaminación. Se ha establecido que los *Staphylococcus coagulasa* negativos aislados de un sólo hemocultivo, un 94% correspondían a contaminaciones. Lo mismo ocurre en el 94% de los *Bacillus* sp, 99% de los *Propionibacterium* acnes, 79% de los *Corynebacterium* sp, 50% de los *Clostridium perfringens* y 48% de los *Streptococcus viridans*. Estos microorganismos pueden ser considerados patógenos cuando se aíslan en hemocultivos múltiples, cuando corresponde a pacientes inmunosuprimidos o a pacientes portadores de dispositivos protésicos, como catéteres venosos centrales, prótesis ortopédicas, prótesis vasculares o válvulas de derivación ventrículo-peritoneal.

En la actualidad, *Stafilococcus coagulasa* negativo es la principal causa de bacteremia intrahospitalaria y la mayoría de las veces se relaciona al uso de catéteres venosos centrales. Hemocultivos positivos múltiples al mismo organismo.

Se considera como bacteremia verdadera el aislamiento del mismo microorganismo en varios hemocultivos, aunque sean microorganismos de la piel. Sin embargo, se debe considerar que está aumentando el valor predictivo positivo de aislar *Staphylococcus coagulasa* negativo en hemocultivos, llegando a ser de 28% en una población de alto riesgo, como trasplante de médula ósea, neoplasias hematológicas y pacientes muy multiinvadidos en unidades de cuidados intensivos. Además, un 26% de los pacientes con bacteremia verdadera por *Staphylococcus coagulasa* negativa, diagnosticada por criterios clínicos objetivos, tenían sólo un hemocultivo positivo.

**Intervalo hasta la positividad.** Por encontrarse en bajo número, generalmente los contaminantes requieren un tiempo de incubación prolongada. Sin embargo, esta variable no puede ser considerada por sí sola como predictor de contaminación o bacteremia verdadera.

**Otros cultivos concordantes.** Cultivo positivo de una muestra de un sitio estéril al mismo microorganismo que el obtenido en el hemocultivo.

## Sistemas de hemocultivos

Diferentes métodos tienen distintos rendimientos en cuanto a sensibilidad y rapidez en la detección de las bacterias en el torrente sanguíneo. En general existen 3 tipos de sistemas de hemocultivos:

- Manuales o convencionales
- Semiautomatizados: lisis-centrifugación.
- Automatizados

Los sistemas automatizados consisten básicamente en botellas con diversos medios de cultivo aeróbicos, anaeróbicos, hongos, microbacterias y con resinas que captan antibióticos) que se incuban en equipos que agitan constantemente las muestras y que poseen modernos sistemas de detección microbiana. Estos se basan en la detección de productos del metabolismo bacteriano (CO<sub>2</sub>) mediante técnicas radiométricas, espectrofotométricas,

fluorométricas y/o colorimétricas. El computador asociado a los equipos relaciona las mediciones con índices y/o gráficas de crecimiento microbiano que dan un aviso cuando la detección sobre pasa un punto de corte. Las botellas se descargan, se hace una tinción de Gram y se informan precozmente.

La implementación de sistemas automatizados de hemocultivos con monitoreo sensible y continuo y con agitación constante, a llevado aun aumento de la velocidad de detección, con una disminución del tiempo de respuesta, y a un aumento de la sensibilidad de los hemocultivos, lo que permitiría un uso más racional y certero de la terapia antimicrobiana. Sin embargo, el impacto clínico no ha sido fácil de evaluar, ya que depende de la actitud del médico clínico frente al informe definitivo. En general, se acepta que no existe un método que sea óptimo para todos los microorganismos. Por ejemplo BacT/Alert versus BACTEC presenta una mayor recuperación de enterobacterias, bacilos Gram negativos no fermentadores y Candida, pero presenta menor recuperación de Enterococcus. Por lo tanto, la elección del método depende del tipo de paciente, sospecha clínica del agente etiológico, uso de antibióticos y disponibilidad económica.

#### Método de lisis centrifugación

Consiste en un tubo de lisis cuyo contenido es polianetol sulfonato de sodio como anticoagulante, saponina como agente lítico de eritrocitos, leucocitos y macrófagos, polipropilenglicol como antiespumante y un fluoroquímico inerte de alta densidad. Luego se somete a la muestra a una centrifugación a alta velocidad, que permite la concentración de microorganismos en el sedimento, que se siembra en medios de cultivo específicos.

En general, este método:

- Permite mejorar en un 25 a 50% la detección de hongos levaduriformes y filamentosos.
- Es el método de elección en bacteremias por microbacterias (pacientes HIV).
- Mejora la detección de enterobacterias.
- Hace posible realizar hemocultivos cuantitativos.
- Es útil para diagnóstico de bacteremia relacionada a catéter venoso central.

#### Interpretación de los resultados

Aun con los mejores sistemas para hemocultivos, sólo se obtienen cultivos positivos hasta en un 14% de los pacientes que cumplen con los criterios clínicos de alta probabilidad de bacteremia. Ello significa que en un alto porcentaje de estos casos de bacteremia clínica no es posible identificar el agente causal, lo que puede deberse a la presencia de bacteremias transitorias o intermitentes, al uso de antimicrobianos antes de obtener los hemocultivos o a la presencia de agentes infecciosos de difícil aislamiento.

Por otro lado, la presencia de un hemocultivo positivo debe interpretarse a la luz del cuadro clínico, el agente aislado y el número de cultivos positivos, para así decidir cuán significativo puede ser un resultado determinado. Cuando se aíslan agentes como *S. aureus*, enterobacterias, *S. pneumoniae*, micobacterias u hongos levaduriformes, la probabilidad de representar una

infección verdadera es mayor al 90%. En cambio, agentes tales como *Corynebacterium* sp., *Bacillus* spp. o *Propionibacterium acnes* no constituyen una bacteremia verdadera en la gran mayoría de los casos.

En bacteremias por más de un agente, deberemos utilizar para cada microorganismo aislado los mismos criterios antes mencionados, para así decidir si constituyen o no verdaderos patógenos. En situaciones tales como abscesos intraabdominales, infecciones de catéteres, neutropénicos febriles con mucositis intensa o grandes quemados, no es infrecuente aislar más de un agente en hemocultivos. Sin embargo, en la gran mayoría de las situaciones clínicas, las bacteremias o fungemias son por un microorganismo único.

Por último, en un cuarto a un tercio de los episodios de bacteremia, no existe un foco clínico evidente, lo cual obligará a la búsqueda sistemática de la fuente de infección. Ello es muy importante, por la necesidad de planificar la duración del tratamiento (como por ejemplo en la endocarditis infecciosa) y también para determinar si existen focos supurados que requieran de procedimientos de drenaje adicionales a la terapia antimicrobiana.

### Referencias escogidas

1. Smith-Elekes S, Wenstein MP. Blood Culture. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; 7:221-233.
2. Bates DW., Cook EF. Goldman I, and Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospective validated model. *Ann Int Med* 1990; 113:495-500
3. Remer LG., Wilson ML and Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10:444-65.
4. Washington JA. Collection, transport and processing of blood culture. *Clin Lab. Med.* 1994; 14:59-68.
5. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270-272.
6. Wenstein M, Reller L, Murphy J. The clinical significance of positive blood culture: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. *Rev Infect Dis.* 1983; 5:35-53.
7. Herwaldt LA, Geiss M et al. The positive value of isolating coagulase-negative Staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis.* 1996; 22:14-20.
8. Weinstein M., Towns ML., Quartey SM et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:584-602.