



**Universidad del
Rosario**

**Precisión diagnóstica de extracción única de sangre en el diagnóstico de bacteriemia,
comparada con la técnica estándar de extracción múltiple en pacientes con sepsis,
Bogotá Colombia**

Autores

Camilo Andrés Rodríguez García

Juan Camilo Motta Valencia

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de especialista en Medicina interna**

Tutores o director de tesis

Dr. Álvaro Arango - Tutor Temático
Dra. Ana María Barragán – Tutor Metodológico

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina interna

Universidad del Rosario

Bogotá-Colombia

Año: 2020

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Precisión diagnóstica de extracción única de sangre en el diagnóstico de bacteriemia, comparada con la técnica estándar de extracción múltiple en pacientes con sepsis, Bogotá-Colombia.

Instituciones participantes: Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología

Tipo de investigación: Estudio de Prueba Diagnóstica

Investigador principal: Dr. Camilo Andrés Rodríguez García, Dr. Juan Camilo Motta Valencia

Tutor temático: Dr. Álvaro Arango

Tutor metodológico: Dra. Ana María Barragán

1	Contenido	
1.	Introducción	8
1.1	<i>Planteamiento del problema</i>	8
1.2	<i>Justificación</i>	10
2.	Marco teórico	11
2.1	<i>Sepsis</i>	11
2.2	<i>Bacteriemia</i>	12
2.3	<i>Hemocultivos rendimiento diagnósticos</i>	13
3.	Pregunta de investigación	16
4.	Objetivos	17
4.1	<i>Objetivo general</i>	17
4.2	<i>Objetivos específicos</i>	17
5.	Formulación de hipótesis	17
6.	Metodología	17
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	17
6.2	<i>Población y muestra</i>	18
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	18
6.3.1	<i>Criterios de inclusión:</i>	18
6.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	18
6.4	<i>Tamaño de muestra</i>	18
6.5	<i>Muestreo</i>	19
6.6	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	19
6.6.1	<i>Definiciones</i>	19
6.6.2	<i>Operacionalización de variables</i>	20
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	35
6.8	<i>Manejo de muestras biológicas</i>	35
	Figura 1. Esquema de toma de sangre: Método convencional y método alternativo	36
		36
6.9	<i>Plan análisis de datos</i>	36
6.10	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	37

7. Aspectos éticos	37
8. Administración del proyecto	38
8.1 Presupuesto.....	38
8.2 Cronograma.....	39
9. Resultados	40
10. Discusión	49
11. Conclusiones	51
12. Referencias	51
13. Anexos	60
<i>Anexo 1. Formato de recolección de datos</i>	60
<i>Anexo 2.</i>	63
<i>Anexo 3. Tabla de Aleatorización de la toma de 40 cc de sangre</i>	68

Resumen

Introducción

La sepsis es una respuesta no controlada del cuerpo a una infección y la bacteriemia es la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo. La mortalidad de estas condiciones es de alrededor del 50% de los casos. La recolección de hemocultivos para una identificación precisa de las bacterias permite a los médicos el inicio temprano de un tratamiento antibiótico específico que puede reducir la mortalidad. La técnica estándar para recolectar hemocultivos requiere tres venopunciones (10 ml de sangre cada una) con intervalos de 20 a 30 minutos entre cada extracción de sangre. Las venopunciones múltiples resultan incómodas para los pacientes, requieren más tiempo para que el personal complete las muestras y aumentan las probabilidades de contaminación. Se ha sugerido que una extracción de sangre única de 30 ml puede tener un rendimiento diagnóstico similar al de la técnica estándar.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica en la Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia, entre abril de 2019 y mayo de 2020. El Comité de Ética Institucional aprobó el estudio. Se calculó un tamaño de muestra de 118 pacientes con sepsis. Todos los pacientes fueron sometidos a tres extracciones de sangre (en 2, se extrajeron 10 ml para la técnica estándar y en otra venopunción, se extrajeron 40 ml (10 ml para la técnica estándar y 30 ml para la técnica de hemocultivo única). En los que se recolectaron los 40 ml, la distribución de los 40 ml para ambos métodos (10 ml y 30 ml, respectivamente) se decidió aleatoriamente. No se consideraron cinco hemocultivos para el análisis porque presentaron contaminación (3 obtenidos con la técnica estándar, uno recolectado con la única técnica de hemocultivo y 1 en ambos métodos) Se estimaron la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos (VPP y VPN), las razones de verosimilitud (LR + y LR-) y el Área Bajo la Curva ROC (AUC).

Resultados

La mayoría de los pacientes eran hombres (60,2%) y las muestras de sangre se recogieron principalmente en urgencias (49,2%). La prevalencia de bacteriemia en la población de estudio fue del 36,0% (IC del 95%: 27,0%; 45,9%). Se obtuvieron las siguientes medidas de rendimiento diagnóstico para la técnica de hemocultivo única: Sensibilidad: 97,6% (87,1%; 99,9%); Especificidad: 95,8% (88,3%; 99,1%); VPP: 93% (80,90%; 98,5); VPN: 98,60% (92,3%; 100) y AUC: 0,967 (0,934; 1)

Discusión

La colección única de hemocultivos (30 ml) tuvo una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de bacteriemia en pacientes con sepsis en comparación con la técnica estándar de hemocultivos (3 venopunciones, 10 ml cada una). La extracción de sangre única mostró

una alta sensibilidad y especificidad y además, esta alternativa reduce el dolor y la incomodidad de los pacientes, reduce el tiempo total para que el personal recolecte muestras, en consecuencia, los médicos obtienen informes de cultivo antes y comenzar con una administración precisa de antibióticos.

Palabras clave: hemocultivos, extracción única, bacteremia, contaminación

Abstract

Introduction

Sepsis is an uncontrolled complete-body response to an infection and bacteremia is the viable bacteria in the bloodstream. Mortality for those conditions is around 50% of the cases. Collecting blood cultures for an accurate identification of bacteria, allow physicians to early onset of a specific antibiotic treatment that can reduce mortality. The standard technique for collecting blood cultures requires three venopunctures (10 ml of blood each) with 20 to 30 minutes intervals between each blood-draw. Multiple venopunctures result uncomfortable for patients, requires longer times for laboratory personnel to completed samples and increase contamination probabilities. It has been suggested that an unique blood-draw of 30 ml may have similar diagnostic performance than the standard technique.

Materials and methods

A diagnostic test study was conducted at Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia, between April 2019 and May 2020. The Institutional Ethics Committee approved the study. A sample size of 118 patients with sepsis was calculated. All patients underwent three blood-draws (in 2, 10ml were collected for the standard technique, and in another venipuncture, 40 ml were collected (10 ml for the standard technique and 30ml for the unique blood culture technique). The blood-draw in which the 40 ml were collected the distribution of the 40ml for both methods (10ml and 30ml, respectively) were randomly decided. Five blood cultures were not considered for analysis because contamination was reported (3 obtained using the standard technique, one collected using the unique blood culture technique, and 1 in both methods). Sensitivity, specificity, predictive values (PPV and NPV), likelihood ratios (LR+ and LR-), and the Area Under the ROC Curve (AUC) were estimated.

Results

Most patients were men (60.2%), and blood samples were mainly collected at the emergency department (49.2%). Bacteremia prevalence in the study population was 36.0% (95%CI: 27.0%;45.9%). The following diagnostic performance measurements were obtained for the unique blood culture technique: Sensitivity: 97.6% (87.1%;99.9%);

Specificity: 95.8% (88.3%;99.1%); PPV: 93% (80.90%;98.5); NPV: 98.60% (92.3%;100), and AUC: 0.967 (0.934;1)

Discussion

Unique blood culture collection (30ml) had a sensitivity of 97% for the diagnosis of bacteremia in patients with sepsis when compared to the standard blood cultures technique (3 venipunctures, 10 ml each). The unique blood-drawn showed high sensitivity and specificity and in addition, this alternative reduces patients' pain and discomfort, reduces overall time for laboratory personnel to collect samples, in consequence, physicians get culture reports earlier and they start with an accurate antibiotic's administration.

Keywords: Blood culture, bacteremia, blood contamination, unique blood culture

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

Las infecciones del tracto sanguíneo y la sepsis son unas de las causas más importantes de morbimortalidad a nivel mundial, según la OMS la sepsis es considerada un problema de salud mundial siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países de ingresos bajos o medianos (5,6).

La sepsis sucede cuando la respuesta inmune del cuerpo a la infección desencadena una respuesta inflamatoria, dentro del término sepsis se reconocen diferentes estadios secuenciales de falla orgánica, en donde cada forma es progresivamente más severa (7–10). La incidencia de sepsis ha sido reportada entre 300 a 1031 casos por 100.000 habitantes por año y la prevalencia cercana a 750.000 casos en Estado Unidos (11), con una tasa de mortalidad que varía entre 14.7% al 50%.(12–15).

En Colombia se han realizado algunos estudios que reportan la frecuencia de presentación de la sepsis, uno de ellos multicéntrico en varias ciudades sugiere que se presenta alrededor del 12% (cerca de 826 pacientes) de los pacientes admitidos al hospital, dentro de los cuales el 51% fue adquirida en la comunidad, 44% adquirida en la UCI y 5% en sala de hospitalización general (16). En este estudio, se sugieren algunos antecedentes asociados a la sepsis, siendo estos en orden descendente de presentación el antecedente traumático o quirúrgico, falla cardíaca y diabetes mellitus entre otros, con una mortalidad global reportada fue cercana al 34% (16)(17). Las cifras anteriores son consistentes con reportes locales como el de la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología, en el seguimiento de 271 pacientes con criterios de sepsis (17), el 61% adquirieron la infección en la comunidad, la sepsis de origen intrahospitalaria se reportó cercana al 39% y cerca del 7% de la UCI, las infecciones primarias reportadas con mayor frecuencia fueron: infección urinaria (aproximadamente 49%), seguido de neumonía adquirida en la comunidad (8.85%) y las infecciones de sitio quirúrgico (8.85%) (17). Respecto a la mortalidad, el estudio reportó una diferencia en la proporción de mortalidad asociada al requerimiento de UCI, en donde, la proporción de mortalidad de los pacientes de UCI fue de 39% y de los pacientes sin UCI fue de 8,9% (17), con un puntaje de SOFA al ingreso promedio 2 (17).

La sepsis se define como una enfermedad tiempo-dependiente, la rapidez en la aplicación del tratamiento condiciona la supervivencia del paciente, los estudios demuestran que un paciente con sepsis sobrevive a la sepsis cerca del 80% de los casos si se le aplica el tratamiento durante la primera hora (hora de oro) (10,12,18,19), a partir de la cuarta hora,

la probabilidad de curación es menor del 50%, y a partir de las doce horas la probabilidad de supervivencia se limita a un 15-20% (20). La bacteriemia es la circulación de agentes patógenos en el torrente sanguíneo, como infección nosocomial es la más frecuente en el paciente crítico.

La oportunidad en la administración del tratamiento adecuado, como es el antibiótico dirigido, está condicionada a la caracterización de los gérmenes circulantes a partir del hemocultivo (4,5)(25). El adecuado rendimiento diagnóstico de los hemocultivos se relaciona con el volumen de sangre extraído al paciente, en donde la evidencia sugiere que son necesarios al menos 30 ml (26,27) para obtener una sensibilidad en la identificación de gérmenes causantes de sepsis cercana al 96% en pacientes con diagnóstico de bacteriemia (28). Para obtener este volumen se describió la técnica clásica de extracción de sangre, en donde se deben recuperar 3 tubos con 10 ml tomados en diferentes sitios de punción y luego de cada tubo se procesa un hemocultivo (4,5,29–31). Cada toma de 10 ml tiene un intervalo de tiempo de 15 a 30 minutos fundamentándose en la teoría de *bacteriemia intermitente*, para aumentar la posibilidad de recuperar al germen patógeno. Sin embargo, evidencia reciente controvierte esta teoría a partir de la comparación de la toma de muestra única de gran volumen con la toma múltiple (3,4,31).

En un estudio realizado en Francia se comparó toma única de volumen de 40 ml con el método estándar de toma múltiple, siendo cada paciente su propio control, permitiendo una detección de patógenos para la técnica de extracción única proporción del 97.4% de los pacientes vs 95.5% para la técnica de extracción múltiple; también pudo concluir que la contaminación de los hemocultivos con la estrategia de toma única fue menor, comparada con la proporción de contaminación de la estrategia de toma múltiple, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor de $p=0.045$) (3). En adición, el estudio francés desarrollado por Dargère S y colaboradores, concluye que la estrategia de extracción única lograría disminuir el costo de la toma de los hemocultivos en cerca de 15.9 Euros por paciente cuando se comparó con el método estándar de toma de 3 botellas de hemocultivos (3).

Las implicaciones prácticas del cambio de toma de muestra de los hemocultivos, es disminuir el número de punciones a la que se somete el paciente, el dolor y el riesgo de flebitis (32), en adición, algunos estudios han reportado reducción de carga laboral para el personal de enfermería y reducción del riesgo laboral de punción accidental.

La reducción del tiempo de toma y proceso de hemocultivo, tiene un impacto en el inicio más temprano de la terapia antibiótica empírica, permitiendo iniciar el tratamiento dentro de la hora de oro de la sepsis (10), los estudios que aportan evidencia respecto a la reducción de la mortalidad, estancia hospitalaria y costos de atención en salud, sugieren que estos beneficios se asocian con el inicio temprano de la terapia antibiótica (12)(18).

En adición, estudios realizados con la estrategia única de extracción de sangre para hemocultivos, han reportado menor contaminación (3,4), la principal razón por la que esto sucedería con mayor frecuencia en las técnicas de extracción múltiple es que se ha evidenciado que los 2 ml iniciales de sangre en la extracción, son uno de los factores más importante en la contaminación, dado que en este volumen de sangre se encuentran fragmentos de piel colonizados con bacterias propias de la piel, lo cual entre mayor cantidad de venopunciones se aumenta el riesgo de contaminación, así se demostró en un estudio realizado en Nebraska, de cómo al desechar estos 1,5 a 2 ml iniciales disminuye la contaminación 0.22% contra 1.78% con una diferencia estadísticamente significativa $P:0.01$ respectivamente (33)

Hasta donde conocen los investigadores, no se identificaron estudios en Latinoamérica que compare estas dos estrategias de toma de hemocultivos, ni en el mundo que tengan la metodología y resultados propuestos

1.2 Justificación

El Gold estándar para el diagnóstico de la bacteriemia en el contexto de paciente con sepsis independiente de su foco infeccioso, infección asociada a catéter y endocarditis es mediante la toma de hemocultivos (10,34)

En general el rendimiento diagnóstico de los hemocultivos varía según el contexto del paciente y se relaciona con la condición clínica del paciente, la etapa pre analítica, la etapa analítica y postanalítica los cuales todos en conjunto son determinantes de un rendimiento diagnóstico óptimo (4).

En la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología (FCI) históricamente se ha tomado los hemocultivos mediante el método extracción de sangre mediante múltiples tomas de sitios anatómicos diferentes, con un tiempo de intervalo de 10-30 min, el cual es el método de referencia y se incluyen dentro de las recomendaciones estándar del cuidado de la sepsis y el diagnóstico de la bacteriemia (26,27,34).

Esta técnica se basa en el concepto de bacteriemia intermitente, por lo cual debe tomarse en tres sitios anatómicos diferentes, con un intervalo de tiempo arbitrariamente establecido con el fin de lograr obtener mejor rendimiento diagnóstico (27) sin embargo existe controversia respecto a esta teoría (31), argumentando que el parámetro más importante en el rendimiento de los hemocultivos es el volumen de sangre obtenido (5).

En la actualidad se ha venido estudiando un método alternativo de extracción de sangre para los hemocultivos, por medio de la técnica de extracción única (4), basado en dos estudios que compararon el método estándar de toma única versus método de extracción

única, demostrando un resultado similar en cuanto a la positividad de los mismos, con menores tasas de contaminación (3,35), sin embargo estos estudios tomaban como método de toma única la extracción de 40 ml para distribuirlos en 4 botellas de hemocultivos, dos aerobias y dos anaerobias (3), en el estudio realizado en Dinamarca, no se tenía grupo control, como lo plantea el presente trabajo, solo se evaluó la positividad global de los hemocultivos cuando se tomó por venopunción única y se comparó con la positividad cuando se tomó menor volumen (35)

En Colombia se toma un set de tres botellas de hemocultivos, dos aerobias y una anaerobia, el actual estudio pretende demostrar que la alternativa de extracción única para la toma de hemocultivos en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, es igual al método estándar, con menores tasas de contaminación y disminución en el costo de la toma de los mismos, en el contexto de pacientes con sepsis (SOFA > 3 puntos) (10)

El diseño del estudio óptimo para probar esta hipótesis es el estudio de prueba diagnóstica, siendo el mismo paciente el control, aplicando los dos métodos el estándar y el de estudio; que permita conocer el rendimiento diagnóstico de la extracción única (36)

Este diseño permitirá evaluar la hipótesis en la cual la técnica en estudio extracción de sangre en venopunción única en términos de rendimientos diagnóstico comparado con toma estándar aplicando la prueba control y la estándar al mismo paciente (37).

2. Marco teórico

2.1 Sepsis

La sepsis es uno de los síndromes más antiguos y conocidos en medicina descrito por Hipócrates como proceso en el cual la carne se pudre, el cuerpo genera aires asquerosos y las heridas se infectan (8,9), posteriormente durante siglos se consideró la sepsis como “envenenamiento de la sangre” por la invasión de microorganismos en el torrente sanguíneo (9), el primer consenso internacional realizado 1992 definió la sepsis como infección asociada a signos de respuesta inflamatoria sistémica, introduciendo el término de sepsis severa definida como la sepsis con disfunción orgánica aguda y choque séptico como sepsis que no responde a la reanimación con cristaloides. (8–10,38)

Actualmente la sepsis se define según el tercer consenso internacional para definir sepsis y choque séptico publicado en el 2016 como un trastorno orgánico potencialmente fatal causado por una reacción desregulada del huésped ante una infección (10), el choque séptico es un subconjunto de la sepsis, acompañado de trastornos circulatorios, metabólicos y celulares definido como requerimiento de soporte vasopresor para mantener tensión arterial

media por encima de 65 mmHg, o un lactato mayor a 2 mmol/L (8–10,38,39), generando síndrome de disfunción orgánica definido según el tercer consenso definición de sepsis usando la escala SOFA (Sequential sepsis-related Organ Failure Assessment), desarrollado por Vincent JL et al en 1996 (1,10,40), con lo cual un puntaje mayor a 2 punto se hace el diagnóstico de sepsis, si lo anterior se asocia a hipotensión o aumento del lactato >2 mmol/L, se hace diagnóstico de choque séptico (1,8–10,41)

La sepsis y el choque séptico son urgencias médicas que deben ser tratadas de forma temprana y es la segunda causa de muerte en paciente de UCI, con una mortalidad entre 32 y el 54,3% y una estancia hospitalaria con una media de 25 días (11–13), en Estados Unidos se reporta cerca de 750.000 a 1.000.000 casos por año (9,39,42), en un estudio retrospectivo de cohorte desarrollado por Rhee C, et al. Con datos de 409 hospitales en Estados Unidos desarrollado entre 2009 y 2014 el 6% de los pacientes tenían diagnóstico de sepsis (14), esto aumenta en la unidad de cuidado intensivo presentándose entre el 24 al 27% (39,43,44).

La mayor mortalidad se presenta en los primeros dos días, directamente relacionada con una demora en el diagnóstico, la resucitación inicial y el inicio de antibiótico (12,15); sin embargo ha disminuido desde la implementación de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (10,12,15,19), dentro de los parámetros incluidos en esta estrategia se encuentran, la reanimación inicial con cristaloides, inicio temprano de antibióticos en la llamada “hora de oro” (1,10,16,41), la identificación del microorganismo causal mediante cultivos es otra de las estrategias principales de manejo en los pacientes con sepsis, con el fin de dar una terapia antibiótica dirigida (10,39,45)

2.2 Bacteriemia

La bacteriemia se define como la detección de bacterias viables en sangre, identificadas mediante hemocultivos siendo una grave complicación de múltiples infecciones (27,46), se clasifica como primaria en la cual no se identifica foco infeccioso o secundaria con un foco infeccioso establecido (vías urinarias, neumonía, etc...) (46), también por el sitio de adquisición, sea en la comunidad o nosocomial y según la condición del paciente, como la presencia de catéteres, inmunosuprimidos, quemados y trasplantados (47).

Las infecciones que se relacionan con mayor fuerza con la presencia de bacteriemia son a las respiratorias, urinarias e intraabdominales, sin embargo existe 10% que se clasifican como primarias (48), los principales microorganismos implicados son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* respectivamente (49). Según la condición del paciente se aíslan algunos microorganismos más que otros, los asociados con catéter, grandes quemados, en hemodiálisis se aíslan más *Staphylococcus coagulase negativo* y *Staphylococcus aureus*, en los pacientes cirróticos, inmunosuprimidos, dispositivos urinarios, se aíslan más bacilos gram negativos. (18,47,48)

La bacteriemia por sí sola se asocia a alta mortalidad entre 4-41.4% según el microorganismo causal (50), y según variables muy importantes como la edad, comorbilidades, estado de inmunidad, lugar de infección (comunidad vs hospital) (51), la bacteriemia adquirida en la comunidad tiene una incidencia de 10.3 pacientes por 1000 atendidos y la nosocomial 6 episodios por 1000 pacientes (47), la incidencia de la bacteriemia tanto adquirida en la comunidad como la adquirida en el hospital van en ascenso, como se demuestra en un estudio realizado entre 2008 -2014 en suiza, aumentando cerca del 14% en ese periodo de tiempo (52).

2.3 Hemocultivos rendimiento diagnósticos

El término hemocultivo corresponde a la toma de sangre desde una venopunción única desde un sitio periférico o central con sangre inoculada en una o más botellas de hemocultivos (4,5,29,53), el procedimiento requiere de incubación inmediata para evaluar el crecimiento de microorganismos (4,53).

En general el rendimiento diagnóstico de los hemocultivos como se toman de forma estándar, tomando 30 ml para distribuir en 3 botellas (2 aerobias y 1 anaerobia), es cercano a 95% con una tasa de contaminación de aproximadamente 3% (27), siendo la técnica estándar en Colombia (26), este rendimiento diagnóstico se relaciona con múltiples variables como las características clínica de cada paciente, infección sospechada, comorbilidades, conteo leucocitario, creatinina entre otros (4,22,47). Dentro de las comorbilidades que más se ha asociado a la positividad de los hemocultivos, se encuentra cirrosis, creatinina mayor a 2 mg/dl, albumina debajo de 3.5 mg, infección por VIH, malignidad hematológica (leucemias o linfomas)(22–24,54); una factor que se asoció a una disminución en la positividad de los hemocultivos es el uso de antibiótico en los últimos 7 días (23)

Existen diversos mecanismos de cultivo dentro de los cuales se incluyen los cultivos manuales los cuales requieren condiciones especiales y una inspección macroscópica del crecimiento para posteriormente realizar estudios adicionales con el fin de definir la identificación propia del microorganismo (53) , otro de los mecanismos utilizados son los sistemas de cultivo de monitorización continua en los que se incluye los sistemas Bact/ALERT los cuales dependen de los cambios en el pH y CO₂ detectado con el fin de definir el crecimiento de los microorganismos teniendo dentro de las botellas sistemas de fluorescencia que dependen de las concentraciones de CO₂, midiéndose de manera continua la señal (53) , así mismo los sistemas Bact/ALERT 3D utilizan un mecanismo similar el cual utiliza un sensor químico mediante una membrana unidireccional el cual detecta aumento de CO₂ el cual es detectado mediante un detector fotosensible; en el actual estudio dado que ambos grupos van a ser procesados por el mismo método, esta variable no se tendrá en cuenta, en el momento de analizar los datos

Existen muchas indicaciones por la cual los médicos indican la toma de los hemocultivos, los más comunes son la presencia de fiebre, leucocitosis, sospecha de endocarditis o la presencia de shock séptico; sin embargo muchas veces el rendimiento diagnóstico está sobrevalorado (4), dado que la probabilidad pretest de la positividad de los hemocultivos cambia según el estado clínico del paciente y la patología infecciosa, desde una probabilidad pretest tan baja como el 2% en los pacientes con celulitis, del 7% en neumonía, 13% en síndrome febril, hasta una mayor probabilidad en otras condiciones como 38% en sepsis y 69% en shock séptico(22,27,47), definiéndose arbitrariamente probabilidad de bacteriemia alta cuando es mayor del 30% y baja menor al 3% (55)

Un parámetro importante a tener en cuenta es la presencia de fiebre y escalofríos en el momento de la toma de la muestra, si se toman los hemocultivos con una temperatura mayor a 38.3°, tiene un LR positivo 1.2 para el diagnóstico de bacteriemia, sin embargo cuando se encuentra febril y se asocia a escalofríos definido como “sensación de frío con agitación en todo el cuerpo”, se asoció a un LR 2.2 (22), por lo cual en el presente estudio se evaluara la presencia de fiebre y escalofríos en el momento de la toma de los hemocultivos.

Idealmente se debe tomar los hemocultivos previo al inicio de los antibióticos, siempre y cuando sea posible, dado que esto disminuye la mortalidad, cuando se analiza dentro de un grupo de estrategias en el manejo del paciente con sepsis (10,19), la toma de los mismos con un intervalo de 24 horas máximo desde el ingreso del paciente o la sospecha de infección (5) la incubación temprana posterior a la extracción de la muestra no afecta el rendimiento diagnóstico de la prueba por lo cual no se tomó como una variable a estudiar en este estudio (53,56).

Un parámetro importante que influye en la positividad de los hemocultivos es el volumen de sangre recolectado (4,25,29,30,35,57,58), se evidenció que a mayor volumen cultivado se detectaron más bacteriemias y el rendimiento de los hemocultivos aumento entre 3-5% por cada mililitro de sangre adicional cultivada, esto porque la mayoría de bacteriemias en adultos tienen un inóculo muy bajo de microorganismos siendo alrededor de 1UFC/ml(53,59), para lograr su identificación se recomienda recolección de 20 a 40 ml de sangre (4,25,29,30,57,58), en Colombia se utiliza de forma estándar en la mayoría de las instituciones un volumen de 30 ml para 2 botellas aerobias y 1 anaerobia, con el cual se tiene una sensibilidad de aproximadamente 95% (4).

En 1996 Jones y Lowes estudiaron como la presencia de SIRS definido como tener dos o más de los criterios clásicamente descritos (temperatura menor 36°C o mayor a 38°C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minutos, PCO₂ mayor a 32 mmHg en los gases arteriales, conteo leucocitario mayor a 12.000 o menor a 4000, más del 10% de bandas en el hemograma) tiene un LR positivo de 1.8 para predecir bacteriemia y como su ausencia un LR negativo de 0.09 (22,60)

Otro ítem de mucha importancia a tener en cuenta, es la preparación de la piel en el sitio de toma de los hemocultivos, con una adecuada técnica de asepsia y antisepsia se tiene un porcentaje de contaminación global de aproximadamente 3% de todos los hemocultivos(4), sin evidenciarse diferencias en cuanto al agente usado para limpiar, pero si debe tener un contacto mayor en la piel (4,61)

Método de extracción de sangre

En todas las guías de toma de hemocultivos, se recomienda tomarlos por venopuncion periférica y no se recomienda tomarlos de los accesos vasculares (25).

Durante muchos años y en la actualidad en Colombia se toman los hemocultivos mediante 3 venopunciones periféricas, pues durante muchos años no se recomendaba tomarlo en punción única (29); esta conducta se basaba en algunos conceptos, como la detección de la bacteriemia intermitente en la cual al tomar en sitios anatómicos diferentes se aumentaba la probabilidad de encontrar unidades formadoras de colonias bacterianas, sin embargo este concepto, no es del todo cierto dado que en múltiples estudios se ha demostrado que el parámetro más importante es el volumen recolectado (4,25,29,30,35,57,58).

En las guía 2018 para la utilización de laboratorio de microbiología de la IDSA (Infectious Diseases Society of América and the American Society for Microbiology), ya no está la recomendación en contra de la extracción única de sangre para los hemocultivos, sin embargo no se hace mención a esta técnica como una alternativa (34)

Método extracción única

Durante muchos años diferentes guías han recomendado en la etapa pre analítica en la toma de hemocultivos, venopuncion periférica, en 3 sitios de venopuncion separada cada una de 10 a 30 minutos (25,27).

Sin embargo desde cerca de la década de 1990, se introdujo el concepto de punción única para la extracción de sangre, con un volumen total para la toma de hemocultivos (35)

Contaminación

La contaminación es definida como la presencia de un microorganismo en los hemocultivos que no son patógenos en el paciente, provenientes del entorno del paciente, como de las manos del personal de salud, siendo algunos microorganismos los mayores responsables de esta contaminación; 75-88% relacionado son staphylococo coagulasa negativos, seguido de Bacillus sp, Corynebacterium sp, Propionibacterium sp, Micrococcus sp.(61)La contaminación de los hemocultivos, tiene implicaciones muy importantes en la atención de los pacientes, desde la prescripción inadecuada de antibióticos en cerca el 50% de los casos, mayor estancia hospitalaria la cual oscila entre 1 a 54 días, como un mayor gasto en términos monetarios la cual se ha estimado de aproximadamente dos millones de dólares en estados unidos(61)

Existen varias estrategias para determinar cómo contaminación los resultados de los hemocultivos, de la manera que se describió anteriormente, un parámetro importante es el microorganismo aislado, el tiempo de crecimiento, así como un tiempo de más de 20 horas es considerado contaminación y el juicio clínico del médico tratante.(61)

Existen variables determinantes en la contaminación; uno de los más importantes son los 2 ml iniciales de sangre en la extracción, dado que en este volumen de sangre se encuentran fragmentos de piel colonizados con bacterias propias de la piel, y anexos cutáneos siendo estos unos de los principales determinantes en la contaminación de los hemocultivos, teniendo en cuenta esto, entre mayor cantidad de venopunciones se aumenta el riesgo de contaminación. (33)

En un estudio realizado en Nebraska se demostró como desechar estos 1,5 a 2 ml iniciales disminuye la contaminación 0.22% contra 1.78% con una P:0.01 respectivamente (33)

Teniendo en cuenta lo anterior, la utilidad diagnóstica de los hemocultivos es diferente, según el contexto del paciente como también características pre analíticas, analíticas y post analíticas lo cual en conjunto dan un rendimiento diagnóstico óptimo (4).

3. Pregunta de investigación

¿La Sensibilidad y Especificidad de la técnica de punción única para extracción de sangre para la detección de bacteremia en pacientes con sepsis (SOFA >2), es mayor al 90% con una precisión adecuada (menor o igual a 0.05), en comparación con la técnica estándar de punciones múltiples, en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, durante abril 2019 - mayo 2020?

Para construir la pregunta se siguió la siguiente estructura PICO:

P: Pacientes con sepsis y sospecha de bacteremia

I: Técnica de extracción única de sangre correspondiente con 30 ml a partir de punción única

C: Técnica estándar de recolección de 30 ml de sangre obtenidos a partir de tres venopunciones en tres sitios anatómicos diferentes

O: Rendimiento diagnóstico de la técnica de extracción única de sangre

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Estimar la precisión diagnóstica de la técnica de extracción única de sangre para hemocultivar, en el diagnóstico de bacteriemia en pacientes con sepsis comparada con la técnica estándar de extracción múltiple

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de la muestra
2. Describir la proporción de contaminación en cada una de las técnicas de extracción de sangre a comparar
3. Calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la toma única de hemocultivos
4. Estimar probabilidad postprueba teniendo en cuenta los parámetros de corte de los índices de verosimilitud positivo y negativo, para concluir sobre la utilidad clínica de la técnica de extracción única de sangre
5. Estimar la precisión final de las medidas obtenidas a partir de los datos recolectados, para dar cuenta de la validez interna y externa del estudio
6. Describir los costos asociadas a cada una de las técnicas de extracción de sangre a comparar

5. Formulación de hipótesis

H₀: La Sensibilidad y Especificidad de la técnica de punción única para extracción de sangre para la detección de bacteremia en pacientes con sepsis (SOFA >2), es igual al 90% con una precisión adecuada (menor o igual a 0.05), en comparación con la técnica estándar de punciones múltiples

H₁: La Sensibilidad y Especificidad de la técnica de punción única para extracción de sangre para la detección de bacteremia en pacientes con sepsis (SOFA >2), es mayor al 90% con una precisión adecuada (menor o igual a 0.05), en comparación con la técnica estándar de punciones múltiples

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio de prueba diagnóstica (36), en donde el diseño epidemiológico de base es longitudinal, es decir, una cohorte única. Se definió como exposición la sospecha clínica de

bacteremia en pacientes con sepsis y el desenlace a evaluar fue desenlace bacteremia confirmada por hemocultivo.

6.2 Población y muestra

Población son los adultos mayores de 18 años hospitalizados en la fundación cardiolinfantil en urgencias, pisos de hospitalización o en UCI en quien el médico tratante según su juicio clínico indique la toma de hemocultivos con diagnóstico de sepsis severa que requiera hemocultivo ordenado por su médico tratante. La muestra se recolectó durante abril 2019 - mayo 2020.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

Adultos mayores de 18 años atendidos en urgencias, piso de hospitalización o unidad de cuidado intensivo en quien el médico tratante según su criterio indique la toma de un set de hemocultivos y que cumplan criterios de presentar sepsis definida según la guía de sobrevivir a la sepsis 2016, en decir, pacientes con puntuación Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) mayor a 2 puntos (10)

6.3.2 Criterios de exclusión:

Pacientes atendidos en urgencias, pisos o unidad de cuidado intensivo con sepsis en quienes se sospeche infección asociada a catéter (62)

Tamaño de muestra

Para aproximar al número de pacientes que serían necesarios para encontrar una Sensibilidad mayor a 90% con un suficiente precisión, se reemplazaron los valores sugeridos por Dargère S y colaboradores (3), en la fórmula sugerida por Jones SR y colaboradores (63), encontrando que 117 pacientes serían suficientes.

La fórmula sugerida es:

$$TP + FN = z^2 * \frac{(SN(1-SN))}{W^2}$$

$$N(sN) = \frac{TP + FN}{P}$$

Parámetros:

TP: Verdadero Positivo

FN: Falso Negativo

SN: Sensibilidad

Z: Intervalo de confianza (95%: 1.96)

P: Prevalencia o probabilidad pretest

W: Precisión (0.05)

Una vez se recolectó la muestra y se definieron los pacientes que entrarían en el análisis se realizó la estimación de precisión para ver si había rendimiento diagnóstico menor o igual a 5% para esta población con estas características y prevalencia.

6.4 Muestreo

Durante el periodo de enero del 2019 a agosto del 2019 los investigadores principales revisarán el número de pacientes con diagnóstico de sepsis definidos con puntuación Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) > a 2 puntos (10); hospitalizados en la FCI en el servicio de urgencias, hospitalización o unidad de cuidado intensivo.

Se genera una lista diaria con los pacientes que cumple los criterios de inclusión, a todos se visitaran en sus camas y se les preguntaran si quieren ser incluidos en el estudio a desarrollar, posteriormente se les explicara y se les dará a leer consentimiento informado, en caso de que el paciente no sepa leer se hará la firma en presencia de familiar con huella dactilar.

Una vez el paciente firme el consentimiento informado, la muestra será tomada por la jefe de enfermería encargada de la toma de los hemocultivos; mediante 4 punciones en la cual se tomará de forma estándar de 3 punciones 10 ml y la cuarta punción será la toma de una total de 30 ml, que es el método en estudio.

De forma aleatoria se determinará el orden de toma del método en estudio a partir de una tabla de aleatorización balanceada de orden de extracción de 30 ml en la primera, segunda o tercera punción y respecto a qué extracción se hará primero, la de 10 ml o 30 ml.

En un periodo máximo de 1 hora en la cual deben tomar todas las muestras.

Los datos y las variables en el momento de la toma de los hemocultivos serán recolectados por los investigadores principales tomado de la historia clínica y del interrogatorio con el paciente.

Los datos se recolectarán mediante instrumento virtual (anexo 1.)

6.5 Definición y operacionalización de variables

6.5.1 Definiciones

Contaminación: Cultivo en el cual se aísla un organismo considerado como contaminante común como el estafilococo coagulasa negativos, *Corynebacterium spp*, *Micrococcus*

spp. A menos que el contexto clínico se sospeche como una verdadera bacteriemia por estos microorganismos (infección asociada a piel y tejidos blandos, dispositivos médicos); también se considera contaminación cuando se aíslan varias especies de bacterias en el mismo set de hemocultivos

Infección: Aislamiento de bacterias que producen patologías infecciosas como E. Coli, P.aeruginosa, S aureus como se ha definido en estudios previos (3)(64)

6.5.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Sexo	Condición Orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa	Nominal	Femenino/Masculino
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento registrada en la Historia Clínica	Cuantitativa	Razón	Fecha de nacimiento
Tiempo de toma de hemocultivos	Tiempo de Toma del hemocultivo tomado del registro del personal de enfermería	Cuantitativa	Razón	Fecha y hora de toma del hemocultivo
Edad	Diferencia de la fecha de toma de hemocultivo menos la fecha de nacimiento	Cuantitativa	Razón	Años
Numero de Historia Clínica	Código de Identificación de	Cuantitativa	Discreta	Número Absoluto

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	la historia clínica electrónica			
Talla	Estatura de una persona medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza tomada al ingreso a la Fundación Cardioinfantil en el cual se realizó la toma de los Hemocultivos a estudio, registrada en la Historia Clínica	Cuantitativa	Razón	Centímetros
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad tomada al ingreso a la Fundación Cardioinfantil en el cual se realizó la toma de los Hemocultivos a estudio, registrada en la Historia Clínica	Cuantitativa	Razón	Kilogramos
Índice de Masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre el Peso y Talla	Cuantitativa	Razón	Kg/m ²

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Temperatura	Temperatura del paciente durante la toma de los Hemocultivos a estudio, medida mediante termómetro según protocolo de la institución	Cuantitativa	Intervalo	Grados Centígrados
Tiempo desde la última canalización	Tiempo desde la última canalización hasta la toma de hemocultivos del estudio, tomado de los registros de enfermería en la historia clínica	Cuantitativa	Razón	Fecha de la última canalización de una vena periférica
Canalización central	Realización de Canalización por Vía Central en algún momento de la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos a estudio, tomado de los registros de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	0: No 1:Si
Escalofríos	Presencia de escalofríos en el momento de la toma de hemocultivos	Cualitativa	Nominal	0: No 1:Si

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Fecha de Ingreso a FCI	Fecha en la cual el paciente ingresa a la institución	Cuantitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
Fecha de Toma de Hemocultivo	Fecha en la cual se toma la muestra de hemocultivos	Cuantitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
Muerte posterior al ingreso a FCI	Fallecimiento por cualquier causa, posterior al ingreso a la FCI	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Fecha de muerte	Fecha de muerte registrada en la historia clínica	Cuantitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
Causa de muerte	Etiología de la muerte en caso de presentarse en el ingreso de la toma de los hemocultivos	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Tensión Arterial Sistólica (TAS)	Tensión Arterial Sistólica al momento de la toma de los hemocultivos, medida con esfigmomanómetro según protocolo de la institución	Cuantitativa	Razón	Milímetros de Mercurio (mmHg)

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Tensión Arterial Diastólica (TAD)	Tensión Arterial Diastólica al momento de la toma de los hemocultivos medida con esfigmomanómetro según protocolo de la institución	Cuantitativa	Razón	Milímetros de Mercurio (mmHg)
Tensión Arterial Media (TAM)	Relación aritmética entre TAS y TAD, Representando la presión de perfusión de los órganos, al momento de la toma de los hemocultivos medida con esfigmomanómetro según protocolo de la institución	Cuantitativa	Razón	Milímetros de Mercurio (mmHg)
Frecuencia Cardíaca	Número de contracciones o latidos del corazón en un periodo de tiempo al momento de la toma de los hemocultivos medida según	Cuantitativa	Razón	Latidos por Minuto

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	protocolo de la institución			
Frecuencia Respiratoria	Numero de Respiraciones en un periodo de tiempo al momento de la toma de los hemocultivos medida según protocolo de la institución	Cuantitativa	Razón	Respiraciones por Minuto
Escala de Glasgow	Medición del estado de conciencia al momento de la toma de los hemocultivos medida según protocolo de la institución	Cuantitativa	Discreta	Puntos
Gasto Urinario	Medición de la cantidad de orina producida en unidad de tiempo , medido en el día de la toma de los hemocultivos, tomadas a partir de los registros de enfermería según protocolo de la institución	Cuantitativa	Razón	Centímetros Cúbicos/Kilogramo/Hora (cc/Kg/h)

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Fio2	Fracción Inspirada de O ₂ al momento de la toma de los hemocultivos medida según protocolo de la institución	Cuantitativa	Razón	Porcentaje de Oxígeno inspirado (% O ₂)
PaO ₂	Presión Parcial de Oxígeno arterial medida por Gasometría arterial, tomados a partir de la historia clínica, últimos Gases Arteriales disponibles en los registros previo a la toma de los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Milímetros de Mercurio (mmHg)
PAFI	Relación Aritmética entre Fio ₂ y PaO ₂ , tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Milímetros de Mercurio (mmHg)

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Lactato	Valor de Lactato Medido en gasometría arterial tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Miligramos por Decilitro (mg/dl)
Requerimiento de Ventilación Mecánica	Procedimiento de respiración artificial que sustituye o ayuda temporalmente la función ventilatoria, al momento de la toma de los hemocultivos, tomado de la condición clínica del paciente	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Foco Infeccioso	Lugar de Sospecha de Foco Infeccioso , al momento de la toma de los hemocultivos	Cualitativa	Nominal	SNC, Pulmonar, Gastrointestinal, Tejidos Blandos, Endocarditis, Urinario, Otro

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Tipo de Servicio	Servicio en el cual se encuentra hospitalizado	Cualitativa	Nominal	Médico, unidad de cuidado intensivo, urgencias
Resultado de hemocultivo_1*	Positividad de los hemocultivos	Cualitativa	Nominal	Positivo o negativo
Tiempo de Positividad de los Hemocultivos_1*	Escala de tiempo medida en horas hasta la cual fueron positivos por primera los hemocultivos correspondientes a este estudio	Cuantitativa	Razón	Horas
Estado Hemodinámico	Estado hemodinámico al momento de la toma del hemocultivo (PAM <65mmHg, Gasto urinario < 0.5 cc/K/h, lactato > 1.5 mEL)	Cualitativa	Nominal	0. Choque 1. Estable
Uso de Vasopresores	Uso de medicación que influya positivamente sobre las variables hemodinámicas al momento de la toma del hemocultivo	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Hemoglobina	Valor de hemoglobina sérica medido en hemograma o por gases arteriales tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Continuo	Miligramos por Decilitro (mg/dl)
Hematocrito	Valor de Hematocrito sérico medido en hemograma o por gases arteriales tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Continuo	Porcentaje
Conteo leucocitos	Conteo leucocitario tomados con los últimos datos	Cuantitativa	Razón	Numero de leucocitos

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos			
Conteo de Plaquetas	Conteo Plaquetario tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Numero de Plaquetas
Bilirrubina Total	Cantidad de Bilirrubina Total tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Miligramos por Decilitro (mg/dl)

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Creatinina	Valor de Creatinina en suero tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Miligramos por Decilitro (mg/dl)
BUN	Valor de Nitrógeno Ureico en suero tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Miligramos por Decilitro (mg/dl)
PCR	Valor de la Proteína C reactiva en suero tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma	Cuantitativa	Razón	Miligramos por Litro (mg/l)

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos			
Albumina	Valor de la Albumina Sérica tomados con los últimos datos aportados en la historia clínica previo a la toma de hemocultivos durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cuantitativa	Razón	Miligramos por Litro (mg/l)
Otras comorbilidades	Presencia de alguna enfermedad concomitante del paciente, tomadas de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Uso de Antibiótico previo	Uso de cualquier antibiótico de acción sistémica en los 7 días previos a la toma de los hemocultivos a estudio	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Antibiótico_1*	En caso de uso previo de antibiótico, Nombre de antibiótico utilizado	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Dosis antibiótico_1*	En caso de uso previo de antibiótico, Dosis utilizada del antibiótico	Cuantitativa	Razón	Miligramos (mg)
Frecuencia antibiótico_1*	En caso de uso previo de antibiótico, Cada cuando se estaba realizando la aplicación del antibiótico	Cuantitativa	Razón	Horas
Duración antibiótico_1*	En caso de uso previo de antibiótico, durante cuánto tiempo se alcanzó a suministrar el antibiótico	Cuantitativa	Razón	Horas
Presencia de Neutropenia Febril	Presencia de Recuento de Neutrófilos Absolutos menores a 500cel/mm ³ o sospecha de posible disminución por	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	debajo de 500cel/mm ³ mantenido por 48 horas, asociado a presencia de T° mayor a 38 grados por más de 1 hora o 38.3 en una sola toma, durante la hospitalización en la cual se realiza la toma de hemocultivos a estudio			
Presencia de Cirrosis Hepática	Presencia de diagnóstico de Cirrosis Hepática dentro de los diagnósticos en la historia clínica, sin importar el estadio clínico, durante la hospitalización en la cual se toman los hemocultivos	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Aislamiento de los Hemocultivos a estudio	Microorganismo el cual creció en los hemocultivos correspondientes a este estudio	Cualitativo	Nominal	Nombre del Germen

*Las variables señaladas con asterisco se repetirán tantas veces como sean necesario para recolectar la información

6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Los datos sociodemográficos, clínicos o paraclínicos se tomarán por los investigadores a partir de interrogatorio dirigido y/o la historia clínica, de acuerdo a las variables; estos datos se recolectarán por medio de un formulario electrónico protegido por contraseña al que solo tendrán acceso los investigadores principales. Posteriormente serán exportados en un formato de hoja de Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Estados Unidos de América) y serán entregados a la tutora metodológica.

Adicionalmente los datos de la forma de toma de los hemocultivos, tiempo, número de punción serán recolectados por los investigadores en el momento de la toma de las muestras y serán registrados en el mismo anexo.

Las muestras de los hemocultivos se procesarán en las Botellas de Hemocultivos y se incubarán en el Equipo BacT/ALERT 3D Microbial Identification System con el fin de cultivar las Botellas de Hemocultivos

Se recolectará los resultados de los hemocultivos y del microorganismo aislado, y se determinará su correlación infecciosa mediante un formulario de registro de los datos (anexo 3)

6.7 Manejo de muestras biológicas

1. Comprobar la identificación del Paciente mediante el uso de la Historia Clínica e Interrogatorio
2. Se procederá a explicar al paciente la metodología de la toma de la muestra
3. Se realizará la Recolección del Consentimiento Informado realizando la explicación clara y detallada del mismo
4. Se realizará Marcación de Botellas de Recolección de hemocultivos Aerobias BacT/ALERT® FA Plus de 30ml y Anaerobias BacT/ALERT® FN Plus de 40ml
5. Se colocará al paciente en posición cómoda y se procurará por un ambiente tranquilo
6. Se procederá a identificar los 3 lugares de punción verificando que no presenten contraindicaciones para la realización de este como lo son aquellos que presenten infección de tejidos blandos, Fístulas, áreas de cicatrización, flebitis química, buscando un nuevo lugar de punción para la extracción de las muestras de sangre en dado caso.
7. De forma aleatoria, se definirá cuál de las 3 punciones, será en la que se tome el volumen de 40 ml y de forma aleatoria se determinará cuál de los 10 ml

- proveniente de la toma única será incluido en los hemocultivos de toma estándar (Anexo 3 y 4)
8. Se realizará en cada uno de los lugares de punción previa a la misma asepsia y antisepsia del lugar con el fin de disminuir contaminación de manera estándar como se ha venido realizando en la institución utilizando Gluconato de clorhexidina Alcohólico al 2%
 9. Se realizará Venopunción con Catéter Aguja 14g y Jeringa de 50ml
 10. Se tomará muestra de 10 ml por 2 lugares de punción y en el tercer lugar de punción se recolectarán de 40 ml, para ser incluido 30 ml en el grupo de punción única y 10 ml restantes en el método estándar
 11. Se transferirá la muestra de sangre de cada una de las jeringas tomadas a las botellas correspondientes de hemocultivos Aerobias BacT/ALERT® FA Plus de 30ml y Anaerobias BacT/ALERT® FN Plus de 40ml
 12. Se tomarán las Botellas de Hemocultivos y se incubarán en el Equipo BacT/ALERT 3D Microbial Identification System con el fin de cultivar las Botellas de Hemocultivos
 13. Se registrarán los resultados de los hemocultivos junto con las variables previamente documentadas en hoja de Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Estados Unidos de América)

Figura 1. Esquema de toma de sangre: Método convencional y método alternativo



6.8 Plan análisis de datos

Se calcularon frecuencias (absolutas y relativas) y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y

rango intercuartílico) junto con los valores máximos y mínimos para las variables cuantitativas. Se construyó una tabla de contingencia (2x2) de la prueba índice vs. Prueba estándar de oro para calcular las medidas de rendimiento diagnóstico. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los estimadores. Para el análisis estadístico se usó el software STATA 15. Se estimó la probabilidad post test y se calculó la precisión diagnóstica con el software Epidat.

6.9 Alcances y límites de la investigación

El proyecto tiene como alcance demostrar la utilidad de la toma única de muestra sanguínea para realización de hemocultivo comparado con múltiples tomas para ser utilizado en la práctica diaria, teniendo en cuenta que no existen estudios similares reportados en Latinoamérica, ayudando de esta manera a las instituciones de salud a disminuir el tiempo, mejorar los costos y comodidad a la hora de hemocultivos.

Otra Limitación corresponde a la dificultad de definir contaminación en el contexto de 2 o 3 hemocultivos positivos con gérmenes comunes de la piel asociado a alteraciones clínicas y paraclínicas que orienten hacia la Sepsis sin embargo se utilizaron criterios estandarizados. Las lecturas de los hemocultivos fueron realizadas por personal profesional con formación en Microbiología, Siguiendo los protocolos de calidad de la FCI – IC, además de correlación clínica y paraclínica con el fin de mejorar la detección de Contaminación vs Infección.

Adicionalmente el hecho tener una población con características puntuales las cuales se engloban en el contexto de la sepsis limita el estudio a este tipo de población y no podría ser extrapolable a otras condiciones médicas.

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (65)

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (66)

Se tomaron en cuenta las regulaciones instauradas por el Congreso de la Republica de Colombia en la Ley Estatutaria 1581 de 2012 considerando dentro de estos Datos Sensibles las posibles Patologías de Base que presente cada paciente, lo cual de acuerdo al Artículo 6 Literal A de la misma Ley, se solicitara en el Consentimiento Informado la autorización por parte del paciente para el uso con fines de investigación de dicha información. (Anexo 2)

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría Investigación con riesgo mínimo

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Adicionalmente, para iniciar la investigación se requiere previa aprobación escrita por el Comité Corporativo de Ética en investigación con seres humanos de la Fundación Cardio infantil - Instituto de Cardiología - IC y al Comité de Ética de Investigaciones de la Universidad del Rosario. El protocolo estará a disposición del Comité de Ética de Investigación institucional para las respectivas verificaciones. Así mismo, se colocarán a disposición del público los resultados obtenidos de forma íntegra y completa al finalizar la investigación.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

Todos los datos y registros generados durante este estudio se mantendrán confidenciales de acuerdo con las políticas institucionales sobre la privacidad del sujeto. Los investigadores y el personal de la institución no utilizarán dichos datos y registros para ningún otro propósito que no sea la realización del estudio de investigación.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declarar

en dinero que esto representa, se plantea como una alternativa a la técnica estándar

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
	INVESTIGADOR	
Personal	\$ 2.300.000	\$ 2.300.000

Software	\$ 0,00	\$ 0,00
Materiales y Suministros	\$ 3.500.000	\$ 3.500.000
Material Bibliográfico	\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Publicaciones	\$ 0,00	\$ 0,00
Servicios Técnicos	\$ 100.000	\$ 100.000
TOTAL	\$ 6.000.000	\$ 6.000.000

8.2 Cronograma

Actividades/Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																			
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																		
Piloto de formatos de recolección de información							■	■																
Recolección de información								■	■	■														
Tabulación de los datos											■	■	■	■										
Análisis de los datos																■	■	■						
Redacción de informe final																			■	■				
Entrega de primer borrador de artículo																					■	■		

Diabetes Mellitus	26 (22)
Cirrosis Hepática	22 (18.6)
HTA	21 (17.8)
Neoplasia Hematológica	20 (17)
Uso Reciente de Quimioterapia	19 (16.1)
Neoplasia Solida	18 (15.2)
Uso reciente de corticoide > 15mg	17(14.4)
Uso Reciente de Otro inmunosupresor	15 (12.7)
Cirugía Reciente (7 días)	11 (9.3)
EPOC	9 (7.6)
Enfermedad autoinmune	9 (7.6)
Neutropenia Febril	7 (5.9)
Falla Cardiaca	5 (4.2)
Trasplante Hepático	4 (3.4)
VIH	3 (2.5)
Trasplante Renal	3 (2.5)
Trasplante Cardiaco	1 (0.85)

DE: desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Con respecto a las características de la toma del hemocultivo, la punción del hemocultivo estándar para la toma de los 40 ml de sangre del estudio, la primera punción se usó en el 36.4% (n=43), la segunda punción 32.2% (n=38) y la 3 punción 31.4% (n=37), los primeros mililitros también se aleatorizaron para el estudio o el estándar, el 44.1% (n=52) de los primeros mililitros de sangre se usaron en los hemocultivos de la muestra única. La vena más usada para la toma de los 40 ml del estudio fue la basílica derecha 26.3% (n=31) seguido de la yugular derecha 20.3% (n=24), las características de signos vitales en el momento de la muestra se describen en la (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la toma de los hemocultivos

Característica	n	%
Punción para la toma de 40 ml		
Primera punción	43	36.4
Segunda punción	38	32.2

Tercera punción	37	31.4
¿Primeros ml de sangre?		
10ml para hemocultivo estándar	66	55.9
30ml para estudio toma única	52	44.1
Vena usada toma única		
Basílica Derecha	31	26.3
Yugular Derecha	24	20.3
Basílica Izquierda	15	12.7
Cefálica Izquierda	15	12.7
Cefálica Derecha	12	10.2
Mediana Derecha	6	5.1
Línea Arterial Derecha	6	5.1
Braquial Derecha	2	1.7
Radial Izquierda	2	1.7
Braquial Izquierda	1	0.85
Cubital Izquierda	1	0.85
Dorsal Derecha	1	0.85
Metacarpiana Derecha	1	0.85
Metacarpiana Izquierda	1	0.85
Signos vitales en el momento de la toma		
TAS (mmHg)	107,4	24,1
TAD (mmHg)	61,9	16
TAM (mmHg)	76,2	17,4
FC (Latidos por minuto)	98,1	23,1
FR (Respiraciones por minuto)	20,7	4,3
Escala Glasgow	13,4	3,6
Temperatura C°	37,5	1,3
TAS: Tensión arterial sistólica, TAD:Tension arterial diastólica, TAM: Tensión arterial media, FC: Frecuencia cardiaca, FR : Frecuencia respiratoria		

El germen más común aislado fue Escherichia Coli 28.3% (n=13), seguido de Staphylococcus Epidermidis y Aureus 13% (n=6) y 8.7% (n=4) respectivamente. De los aislamientos en la toma de hemocultivo estándar la mayoría se aisló con la primera punción (n=40), en la segunda punción (n=38) y la tercera (n=30), el foco infeccioso más común asociado a los pacientes por lo cual se tomó el hemocultivo fue urinario 26.27% (n=31). El

tiempo entre el ingreso y la toma de hemocultivo fue de 5 días (DE: 31.8) y el tiempo desde la toma del examen y la positividad del hemocultivo 21.6 horas (DE: 17.6) toma estándar versus 22.2 horas (DE: 17.5) para toma única, el tiempo total de toma de hemocultivo estándar fue de 28.4 minutos (DE:13.34) comparado con 1 a 2 minutos de la toma única (Tabla 3). Las características de los paraclínicos y el SOFA score se describen en la (Tabla 4)

Tabla 3. Características del aislamiento

Característica	n	%
Resultado hemocultivo toma única		
Negativo	72	61
Escherichia coli	13	11
Staphylococcus Epidermidis	6	5.1
Staphylococcus Aureus	4	3.4
Salmonella spp	3	2.5
Cándida parapsilosis	2	1.7
Klebsiella Pneumoniae	2	1.7
Cándida Glabrata	1	0.85
Enterobacter Aerogenes	1	0.85
Enterococo Faecalis	1	0.85
Klebsiella Oxytoca	1	0.85
Morganella Morganii	1	0.85
Propionibacterium acnes	1	0.85
Proteus mirabilis	1	0.85
Pseudomonas aeruginosa	1	0.85
Pseudomonas aeruginosa y Escherichia Coli (polimicrobiano)	1	0.85
Serratia Marcescens	1	0.85
Staphylococcus Haemoliticus	1	0.85
Streptococcus pyogenes	1	0.85
Streptococcus Agalactiae	1	0.85
Streptococcus Anginosus	1	0.85
Streptococcus Pneumoniae	1	0.85
Streptococcus mitis	1	0.85
Foco infeccioso		
Urinario	31	26.3
Gastrointestinal	19	16.1
Pulmonar	19	16.1
Biliar	15	12.7

Piel y Tejidos Blandos	8	6.8
Fiebre sin foco	7	5.9
Neutropenia Febril	5	4.2
Bacteremia Primaria	4	3.4
Abdominal	3	2.5
Endocarditis	3	2.5
Peritonitis Bacteriana Espontanea	3	2.5
Pelvico	1	0.85
Tiempos	Promedio	(DE)
Tiempo total toma hemocultivo estándar (minutos)	28,4	13,4
Días desde el ingreso a la toma de hemocultivo	4,9	31,8
Horas positividad desde la toma (estándar)	21,6	17,6
Horas positividad desde la toma (toma única)	22,2	17,5
DE: desviación estándar		

Tabla 4. Paraclínicos

Paraclínico	Promedio	(DE)
Gases arteriales		
Fracción inspirada oxígeno (%)	30,9	18,7
Presión arterial de oxígeno (mmHg)	67,5	20,2
Presión arterial de CO2 (mmHg)	30,3	7,6
Bicarbonato (meq/L)	19,8	4,6
PAFI	251	79
Lactato (mmol/L)	2,9	2,25
Hemograma y química sanguínea		
Hemoglobina (mg/dl)	11,5	2,8
Hematocrito (%)	35	8,1
Leucocitos (conteo absoluto)	14086	10652
Plaquetas (Conteo Absoluto)	196411	146011

Bilirrubina total (mg/dl)	3,5	6,9
Bilirrubina directa (mg/dl)	2,2	4,4
Creatinina (mg/dl)	2,1	2,5
Nitrógeno Ureico (mg/dl)	33	27,6
Proteína C reactiva (mg/l)	13,4	10,1
Albumina (mg/dl)	2,9	0,78
SOFA score	6,5	4
DE: desviación estándar; (SOFA) Sequential Organ Failure Assessment		

- **Características operativas de la toma única de sangre comparada con la técnica estándar**

El flujograma de los pacientes incluidos en el análisis se describe en la (Figura 1). Respecto las características de validez de la extracción única de sangre, se construyó la tabla de contingencia utilizando como prueba índice la extracción única y prueba de oro la técnica estándar de extracción múltiple (Tabla 5). Se encontró que la toma única es altamente sensible para el diagnóstico de bacteremia, en donde por cada 100 pacientes la toma única es capaz de detectar a 98 (Tabla 6).

Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el análisis estadístico

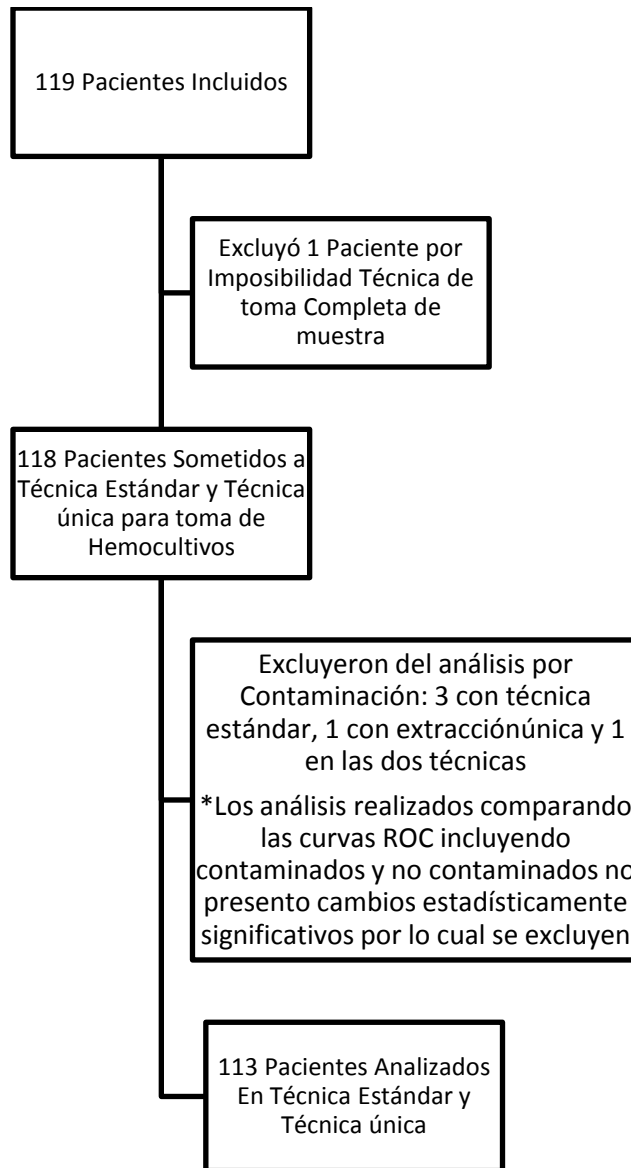


Tabla 5. Distribución de pacientes con resultado positivo en la técnica estándar con resultados en la toma única

Resultado hemocultivo toma única	Resultado hemocultivo estándar		Total
	Negativo	Positivo	
Negativo	69	1	70
Positivo	3	40	43
Total	72	41	113

Tabla 6. Características de diagnóstico de toma única de sangre comparada con técnica estándar.

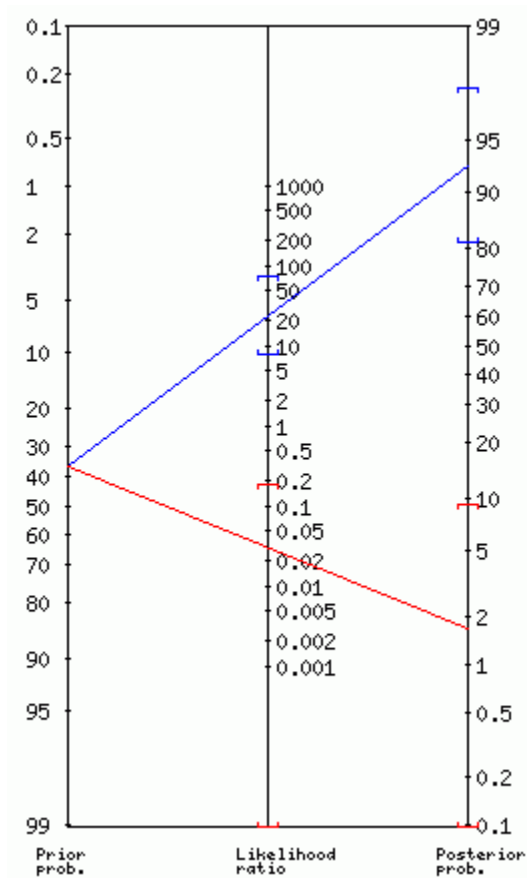
Estadísticas de diagnóstico	Cálculo	Valor	IC 95%	
			LI	LS
Prevalencia	Pr(A)	36.0%	27.0%	45.9%
Sensibilidad	Pr(+ A)	97.6%	87.1%	99.9%
Especificidad	Pr(- N)	95.8%	88.3%	99.1%
Área ROC	(Sen. + Spec.)/2	0.967	0.934	1
Razón de verosimilitud (+)	Pr(+A)/Pr(+N)	23.4	7.73	71
Razón de verosimilitud (-)	Pr(-A)/Pr(-N)	0.0255	0.0037	0.176
Razón de Odds	LR(+)/LR(-)	920	109	.
Valor predictivo positivo	Pr(A +)	93%	80.90%	98.50%
Valor predictivo negativo	Pr(N -)	98.60%	92.30%	100%

Respecto a las características de seguridad de la técnica de extracción única de sangre, la probabilidad de que ante un resultado positivo el paciente realmente esté enfermo es del 93%, para una frecuencia de la enfermedad del 36%, como se encontró en esta población.

- **Probabilidad postest teniendo en cuenta los parámetros de corte de los índices de verosimilitud positivo y negativo, para concluir sobre la utilidad clínica de la técnica de extracción única de sangre**

Respecto a la aplicación clínica de los resultados, se calculó cuánto más probable es obtener un resultado positivo en los enfermos comparados con obtener un resultado positivo en los pacientes sin la enfermedad, estimando la razón de verosimilitud positiva. La utilidad de este parámetro radica en la aproximación a una probabilidad postest siendo importante al ser mayor a 10. La utilidad clínica se presenta gráficamente en el normograma de Fagan, en donde, ante una prevalencia de 36% o probabilidad pretest, la razón de verosimilitud modifica la probabilidad postest del paciente y aproxima a 93% la probabilidad de estar enfermo (Figura2).

Figura 2. Probabilidad postest luego de obtener un resultado de la técnica de extracción única de sangre



- **Estimación de la Precisión final de las medidas obtenidas a partir de los datos recolectados**

Con el uso del software Epidat 4.2 se estimó la precisión de la Sensibilidad y Especificidad calculada con la muestra de 113 pacientes. Se pudo concluir que tiene una precisión adecuada, siendo esta menor a al 5% (4.7%)



- Costos asociadas a cada una de las técnicas de extracción de sangre a comparar

Respecto a costos, si bien el objetivo de nuestro estudio no fue evaluar la disminución de costos, usando la técnica estándar, se evidencia el menor uso de insumos para la misma, con un ahorro global en insumo de aproximadamente \$5500 pesos colombianos, reflejados en 4 pares de guantes estériles y 3 paquetes de gasas, esto sin contar la hora/labor de enfermería por necesitar menos tiempo para la toma del hemocultivo

10. Discusión

La técnica de extracción única de 30ml de sangre para el diagnóstico de sepsis fue del 97% comparada con la técnica estándar de extracción de sangre. El presente estudio de Prueba diagnóstica es el primero que se realiza en América, que estudia la técnica de toma única de hemocultivos. Solo existen tres estudios publicados que evalúan la técnica única de toma de hemocultivos (8,19,20), sin embargo a diferencia del nuestro estos estudios tomaban un volumen total de 40 ml de sangre en la técnica de extracción única. El tipo de población incluida en el presente estudio corresponde a la población con diagnóstico de sepsis con sospecha de bacteremia primaria, se excluyeron pacientes con sepsis por catéter debido a que en ellos el protocolo impide hacer una extracción única de sangre.

El protocolo institucional del sitio de recolección de los pacientes del presente estudio, aclara sobre la técnica estándar que se deben tomar en total 30 ml de sangre en 3 venopunciones, en diferentes sitios anatómicos, separados 20-30 minutos por punción (21), sin embargo, en

ocasiones no es posible completar el volumen requerido, como se ha demostrado en estudios previos, en donde la adherencia a la toma no es del 100% (21). Esta limitación debilita esta técnica como prueba de oro, sin embargo, se utilizó en este estudio por ser la técnica que por excelencia se desarrolla en la institución. Esta situación permitió que con la técnica de extracción única se clasificaran 3 hemocultivos como falsos positivos, sin embargo, realmente fue confirmado por clínica del paciente que esa positividad sucede se trata de un germen patógeno, lo que favorecería la técnica de extracción única, teniendo la tranquilidad de que no hubo favorecimiento de la misma por seleccionarse algún volumen de sangre en especial, por una parte al incluir pacientes de la unidad de cuidado intensivo, hospitalización en sala general y urgencias, adicionalmente la prueba fue tomada por el mismo profesional de enfermería en el mismo momento, se aleatorizo cual venopunción se usaba para la recolección de la muestra de los hemocultivos y también si los primeros mililitros de sangre se utilizaban para los hemocultivos estándar o los hemocultivos del estudio.

Para interpretar el resultado de los aislamientos en la técnica de extracción única, solo existe un estudio desarrollado por Leysse *et al* (20), en el cual según el germen aislado y el número de botellas positivas se demostró una probabilidad predictiva positiva de 88 al 100%, para más de 1 botella para *E. Coli* y *S. aureus*, *Candida spp*, *P. aureginosa* respectivamente. Sin embargo en este estudio se tomaban 60 ml de sangre en 6 botellas, el doble de volumen tomado en nuestro estudio, por lo cual se definió como significativo, el aislamiento de un germen reconocido como patógeno y que tenga concordancia con el cuadro clínico del paciente.

Con respecto a cómo definir un resultado como contaminación en la toma única, no se puede tomar la proporción de botellas con el aislamiento, tomadas en sitios anatómicos diferentes. Los gérmenes aislados considerados como contaminación se encuentran normalmente en la piel, por lo cual el aislamiento de alguno de estos se debe considerar como contaminación (17). Sin embargo, las infecciones tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus coagulasa* negativo (CoNS), han ido en aumento en los últimos años, como causales de bacteriemia asociado a catéter, infección urinaria, infección de sitio operatorio e infecciones protésicas (22,23). *Staphylococcus epidermidis* es el más comúnmente aislado y relacionado con infecciones seguido de *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus hominis* (23). En el estudio desarrollado por Leysse *et al* (20), se definió como significativo el aislamiento de algunos de estos microorganismos, si se encontraban en más de 3 botellas de las 6 que tomaron. Dado que en nuestro medio no se toman este número de botellas, se siguió el algoritmo propuesto por Beekman *et al* (18), en el cual se tenía en cuenta la persistencia del aislamiento en el tiempo y/o la clínica del paciente. En nuestro estudio de los 7 aislamientos por (CoNS), 4 se consideraron patógeno, por la clínica del pacientes y que el microorganismo se aisló en más de 2 botellas de la técnica estándar y más de 2 botellas de la técnica única. En estudios previos se ha demostrado que la toma de hemocultivos mediante la extracción única, disminuye la contaminación (8).

La técnica de extracción única tiene beneficios adicionales como, menor número de punciones para el paciente, menor tiempo requerido para la toma del estudio, con la posibilidad del inicio más temprano del antibiótico, lo cual es una intervención en el manejo de los pacientes con sepsis que impacta en la mortalidad (1,3). Por otro lado, si bien el objetivo de nuestro estudio no fue evaluar la disminución de costos, usando la técnica estándar, se evidencia el menor uso de insumos para la misma, con un ahorro global en insumo de aproximadamente \$5500 pesos colombianos, reflejados en 4 pares de guantes estériles y 3 paquetes de gasas, esto sin contar la hora/labor de enfermería por necesitar menos tiempo para la toma del hemocultivo.

Nuestro estudio cuenta con ciertas limitaciones entre las que se encuentra, que solo se incluyó pacientes con sepsis y sospecha de bacteremia, siendo este como un estudio piloto en el que se comprobó que la técnica de extracción única es posible, no aumenta ningún riesgo para el paciente o la interpretación de los resultados y podría ampliarse su utilización y aplicación en escenarios ampliando el espectro de pacientes con sepsis para definir un perfil seguro de aplicación. Se requieren estudios con un tamaño de muestra mayor, multicéntricos, con el fin de incluir esta estrategia en guías internacionales como una alternativa y estudios de costos y beneficios en la técnica de muestra única

11. Conclusiones

La técnica de extracción única de 30ml de sangre para la toma de hemocultivos en paciente con sepsis fue altamente sensible comparada con la técnica estándar de extracción de sangre, permitiendo menor número de punciones para el paciente, menor tiempo requerido para la toma por la enfermera, menor uso de implementos para la toma, y permitiendo ahorro de recursos.

12. Referencias

1. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Aug 17];46(6):997–1000. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201806000-00021>
2. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, Baker DW. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2012 Dec 13 [cited 2018 Sep 14];12(1):198.

Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-12-198>

3. Dargère S, Parienti J-J, Roupie E, Gancel P-E, Wiel E, Smaiti N, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2018 Aug 31];20(11):O920-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766148>
4. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the-Art. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 May 12 [cited 2018 Aug 17];7:697. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2016.00697/abstract>
5. Riedel S, Carroll KC. Blood cultures: key elements for best practices and future directions. *J Infect Chemother* [Internet]. 2010 Oct [cited 2018 Aug 17];16(5):301–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490596>
6. Mejora de la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de la septicemia Proyecto de resolución con enmiendas de los Estados Miembros [Internet]. [cited 2019 Jan 14]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_ACONF11-sp.pdf
7. Johnston ANB, Park J, Doi SA, Sharman V, Clark J, Robinson J, et al. Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in Tertiary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Jan 14];39(1):190–202.e6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28062114>
8. Vincent J-L, Mira J-P, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 Nov 26];4(3):237–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260015005226>
9. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2018 Nov 26];369(9):840–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Sep 28];45(3):486–552. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201703000-00015>
11. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* [Internet]. 2010 Oct 16 [cited 2018 Aug 31];376(9749):1339–46. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934212>

12. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Oct 1];42(8):1749–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717459>
13. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital Deaths in Patients With Sepsis From 2 Independent Cohorts. *JAMA* [Internet]. 2014 Jul 2 [cited 2018 Dec 4];312(1):90. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.5804>
14. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2018 Dec 4];318(13):1241. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.13836>
15. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Jun 26 [cited 2018 Oct 1];088506661771188. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28651474>
16. Ortíz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiología de la sepsis en unidades de cuidado intensivo en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2013 Aug 2 [cited 2018 Oct 29];34(1):40. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1439>
17. Alberto C, Vallejo L, Dennis Verano R. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - INSTITUTO DE CARDIOLOGIA - BOGOTÁ [Internet]. UNIVERSIDAD DEL ROSARIO-FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA E INVESTIGACIONES ; 2009 [cited 2018 Oct 29]. Available from: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/1311/5821113.pdf;jsessionid=5F34888E03252CD16F8FF55BA51B9658?sequence=3>
18. Son JS, Song J-H, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim S-W, et al. Bloodstream Infections and Clinical Significance of Healthcare-associated Bacteremia: A Multicenter Surveillance Study in Korean Hospitals. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Aug 31];25(7):992. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592888>
19. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing

- mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 19];14(3):R83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459716>
20. 3 de septiembre. Día Mundial de la Sepsis World Sepsis Day [Internet]. [cited 2019 Jan 14]. Available from: www.semicyuc.org
 21. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. C, Peredo R, Vallés J. *Medicina intensiva* [Internet]. Vol. 33, *Medicina Intensiva*. IDEPSA, International de Ediciones y Publicaciones, S.A; 2009 [cited 2018 Aug 31]. 336-345 p. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0210-56912009000700004
 22. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does Th1. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does This Adult Patient With Suspected Bacteremia Require Blood Cultures? *JAMA* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2018 Sep 28];308(5):502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851117>is Adul. *JAMA* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2018 Sep 28];308(5):502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851117>
 23. Ehrenstein BP, Ehrenstein V, Henke C, Linde H-J, Salzberger B, Schölmerich J, et al. Risk factors for negative blood cultures in adult medical inpatients-a retrospective analysis. 2008 [cited 2019 Feb 8]; Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/148>
 24. Pien BC, Sundaram P, Raouf N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, et al. The Clinical and Prognostic Importance of Positive Blood Cultures in Adults. *J Med* [Internet]. 2010 [cited 2019 Feb 8];123:819–28. Available from: <https://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2810%2900395-5/pdf>
 25. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)a. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2018 Aug 17];57(4):e22–121. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845951>
 26. 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. *Infectio* [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2018 Aug 31];0(0):19–25. Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/700>
 27. Juan Carlos Rodríguez Díaz, María del Remedio Guna Serrano, Nieves Larrosa

- Escartín, Mercedes Marín Arriaza. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Soc Española Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica (SEIMC)* 2017 [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 21];(62):1–66. Available from: www.seimc.org
28. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal Testing Parameters for Blood Cultures. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2018 Aug 17];38(12):1724–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227618>
 29. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 Aug 17];19(6):513–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14615093>
 30. Jonsson B, Nyberg A, Henning C. Theoretical aspects of detection of bacteraemia as a function of the volume of blood cultured. *APMIS* [Internet]. 1993 Aug [cited 2018 Aug 17];101(8):595–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8217112>
 31. Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois J, Delignette-Muller ML. What Is the Relevance of Obtaining Multiple Blood Samples for Culture? A Comprehensive Model to Optimize the Strategy for Diagnosing Bacteremia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2018 Aug 17];35(7):842–50. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/342383>
 32. Weinstein MP. Current Blood Culture Methods and Systems: Clinical Concepts, Technology, and Interpretation of Results [Internet]. Vol. 23, *Clinical Infectious Diseases*. 1996 [cited 2018 Aug 17]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/23/1/40/592611>
 33. Rupp ME, Cavalieri RJ, Marolf C, Lyden E. Reduction in Blood Culture Contamination Through Use of Initial Specimen Diversion Device. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2018 Oct 29];65(2):201–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379370>
 34. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, 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. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2018 Oct 1];67(6):e1–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955859>
 35. Arendrup M, Jensen IP, Justesen T. Diagnosing bacteremia at a Danish hospital using one early large blood volume for culture. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1996

[cited 2018 Nov 13];28(6):609–14. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060065>

36. Schmidt RL, Factor RE. Understanding Sources of Bias in Diagnostic Accuracy Studies. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2018 Nov 13];137(4):558–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544945>
37. Ricardo Sánchez Pedraza, Profesor Asociado, Departamento de Psiquiatría y Centro de Epidemiología Clínica. Iairo Echeverry Raad P, Asociado, Departamento de Pediatría y Centro de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina UN. Aspectos sobre diseño y tamaño de muestra en estudios de pruebas diagnósticas. *Univ Nac Colomb Rev la Fac Med* [Internet]. 2001 [cited 2018 Nov 14];Volumen 49(Número 3):175–80. Available from: <http://bdigital.unal.edu.co/23066/1/19786-65851-1-PB.pdf>
38. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* [Internet]. 1992 Jun [cited 2018 Nov 26];101(6):1644–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303622>
39. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *www.thelancet.com* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 26];392:75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
40. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996 Jul [cited 2018 Nov 26];22(7):707–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>
41. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2018 Nov 26];315(8):801–10. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
42. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Dec 4];10(6):701–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734959>
43. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* [Internet].

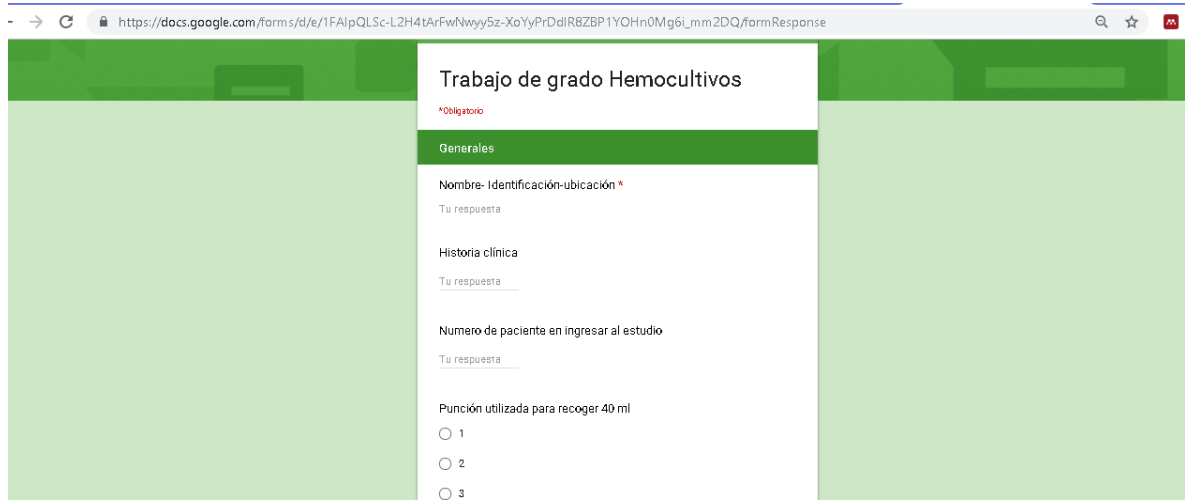
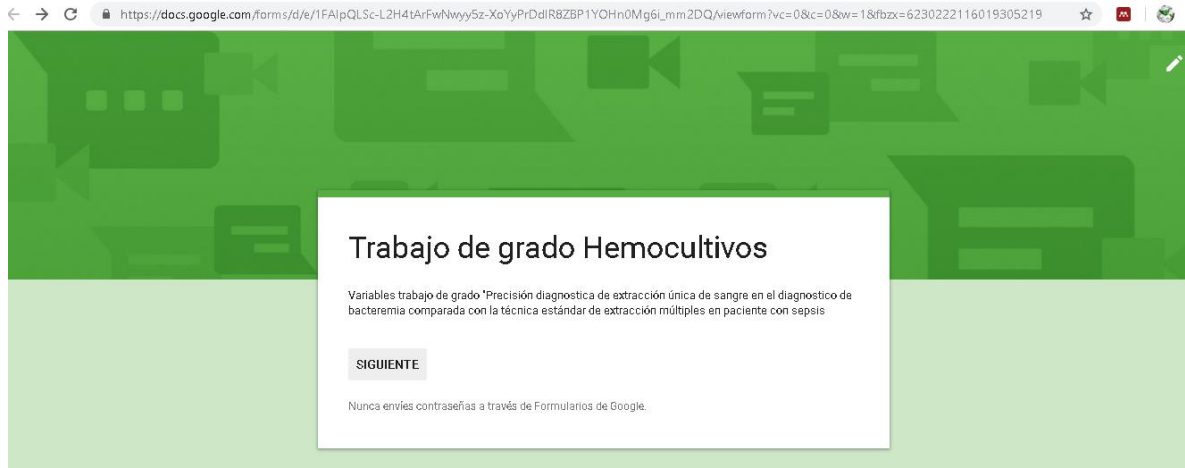
2006 Feb [cited 2018 Dec 4];34(2):344–53. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>

44. Harrison D, Welch C, Eddleston J. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* [Internet]. 2006 [cited 2018 Dec 4];10(2):R42. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542492>
45. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A. Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2018 Oct 1];63(4):443–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27199462>
46. Seifert H. The Clinical Importance of Microbiological Findings in the Diagnosis and Management of Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 May 15 [cited 2018 Oct 9];48(s4):S238–45. Available from:
<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/598188>
47. Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2018 Dec 5];25(2):111–30. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X07742428>
48. Christaki E, Giamarellos-Bourboulis EJ. The complex pathogenesis of bacteremia. *Virulence* [Internet]. 2014 Jan 25 [cited 2018 Oct 9];5(1):57–65. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.26514>
49. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. [cited 2018 Oct 9]; Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1469-0691.12144>
50. Setia U, Serventi I, Lorenz P. Bacteremia in a Long-term Care Facility. *Arch Intern Med* [Internet]. 1984 Aug 1 [cited 2018 Oct 1];144(8):1633. Available from:
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1984.00350200143021>
51. Deulofeu F, Cervelló B, Capell S, Martí C, Mercadé V. Predictors of Mortality in Patients with Bacteremia: The Importance of Functional Status. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2018 Oct 1];46(1):14–8. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1998.tb01007.x>

52. Buetti N, Atkinson A, Marschall J, Kronenberg A, Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS) the SC for AR. Incidence of bloodstream infections: a nationwide surveillance of acute care hospitals in Switzerland 2008-2014. *BMJ Open* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 19];7(3):e013665. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325858>
53. William A. Blood Culture Systems: From Patient to Result. In: *Sepsis - An Ongoing and Significant Challenge* [Internet]. InTech; 2012 [cited 2018 Oct 19]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/sepsis-an-ongoing-and-significant-challenge/blood-culture-systems-from-patient-to-result>
54. Wildi K, Tschudin-Sutter S, Dell-Kuster S, Frei R, Bucher HC, Nüesch R. Factors associated with positive blood cultures in outpatients with suspected bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 20 [cited 2019 Feb 8];30(12):1615–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21503837>
55. Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L. Predicting bacteraemia in validated models—a systematic review. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Oct 9];21(4):295–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677625>
56. Saito T, Iinuma Y, Takakura S, Nagao M, Matsushima A, Shirano M, et al. Delayed insertion of blood culture bottles into automated continuously monitoring blood culture systems increases the time from blood sample collection to the detection of microorganisms in bacteremic patients. *J Infect Chemother* [Internet]. 2009 Feb [cited 2018 Oct 19];15(1):49–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19280302>
57. Hall MM, Ilstrup DM, Washington JA, 2nd. Effect of volume of blood cultured on detection of bacteremia. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1976 Jun [cited 2018 Oct 19];3(6):643–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820714>
58. Ilstrup DM, Washington JA. The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1983 Jun [cited 2018 Oct 19];1(2):107–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6370560>
59. Bouza E, Sousa D, Rodríguez-Crélixems M, Lechuz JG, Muñoz P. Is the volume of blood cultured still a significant factor in the diagnosis of bloodstream infections? *J Clin Microbiol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2018 Oct 19];45(9):2765–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17567782>
60. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* [Internet]. 1996 Jul [cited 2018 Nov 21];89(7):515–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759492>

61. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2018 Aug 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29621616>
62. González García J. Infecciones asociadas a catéter endovascular. *Rev Chil Med INTENSIVA2* [Internet]. 2008 [cited 2018 Sep 13];23(2):94–103. Available from: <https://www.emaze.com/@ATQQLFTZ/Untitled>
63. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* [Internet]. 2003 Sep [cited 2018 Sep 28];20(5):453–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954688>
64. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* [Internet]. [cited 2018 Sep 13];5(1):35–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6828811>
65. Adoptada por la, 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia junio 1964, y enmendada por la, 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong septiembre 1989, et al. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. 2008 [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
66. REPÚBLICA DE COLOMBIA MINISTERIO DE SALUD RESOLUCIÓN N° 008430 DE 1993 (4 DE OCTUBRE DE 1993) [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: http://www.urosario.edu.co/EMCS/Documentos/investigacion/resolucion_008430_1993/

Tercera Extracción				



https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc-L2H4tArFwNwyy5z-XoYyPrDdIR8ZBP1YOHn0Mg6i_mm2DQ/formResponse

Fecha de ingreso a FCI
Fecha
dd/mm/aaaa

Fecha de toma de hemocultivos #1
Fecha
dd/mm/aaaa

Fecha de toma de hemocultivos #2
Fecha
dd/mm/aaaa

Fecha de toma de hemocultivos #3
Fecha
dd/mm/aaaa

Hora de toma de hemocultivos #1
Hora

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc-L2H4tArFwNwyy5z-XoYyPrDdIR8ZBP1YOHn0Mg6i_mm2DQ/formResponse

Canalización central
 SI
 No

hora de última canalización
hora

Muerte posterior a ingreso a FCI
 SI
 No

Causa de muerte
Tu respuesta

Fecha de muerte
Fecha
dd/mm/aaaa

Hora de muerte
hora

Uso orovio antibiótico (últimos 7 días)

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc-L2H4tArFwNwyy5z-XoYyPrDdIR8ZBP1YOHn0Mg6i_mm2DQ/formResponse

Frecuencia administración antibiótico
Tu respuesta

Duración antibiótico
Tu respuesta

Duración antibiótico
Tu respuesta

Duración antibiótico
Tu respuesta

Foco infeccioso
Tu respuesta

Servicio hospitalización
 Urgencias
 Hospitalización
 UOI
 Otros: _____

INCLUIR RESPONDER

Anexo 2.

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN: “PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE EXTRACCIÓN ÚNICA DE SANGRE EN EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA, COMPARADA CON LA TÉCNICA ESTÁNDAR DE EXTRACCIÓN MÚLTIPLE EN PACIENTES CON SEPSIS, BOGOTÁ-COLOMBIA”

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Por favor, lea cuidadosamente esta información sobre el estudio de investigación titulado “precisión diagnóstica de extracción única de sangre en el diagnóstico de bacteriemia, comparada con la técnica estándar de extracción múltiple en pacientes con sepsis, Bogotá Colombia”
- Siéntase en completa libertad de preguntar al personal del estudio todo aquello que no entienda.
- Una vez haya comprendido la información, se le preguntará si desea participar del estudio. En caso afirmativo, deberá firmar este documento y recibirá una copia.

DESCRIPCIÓN GENERAL

La toma de sangre con el fin de estudiar la posibilidad de infecciones en la sangre se realiza de manera rutinaria con 3 tomas de sangre de diferentes lugares de aproximadamente 10 mililitros de sangre los cuales se colocan en 3 botellas diferentes (para un total de 30 mililitros de sangre) para ser estudiadas y con ello verificar el crecimiento de gérmenes en la sangre que produzcan infección, esto conlleva a 3 punciones de las venas para sacar la sangre que demoran aproximadamente entre 30 y 60 minutos. Nuestro estudio busca tomar la misma

cantidad de sangre que en total serian 30 mililitros (igual a la cantidad de sangre que se extrae en tres jeringas de 10 cc) para ser colocados en las mismas 3 botellas utilizando una única toma de sangre con el fin de disminuir posibles contaminaciones de la sangre. Las ventajas de una sola toma de 30 mililitros es evitar que la sangre se contamine con gérmenes que viven en la piel, disminuir el dolor y complicaciones adicionales de la extracción de la sangre como el daño de los vasos sanguíneos de donde se toman las muestras de sangre, también se disminuye el tiempo de toma de la sangre que llevaría a la posibilidad de iniciar un tratamiento más rápidamente.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Comparar la capacidad para detectar gérmenes en sangre con el método rutinario de toma de muestra de sangre con 3 punciones versus una toma única de la misma cantidad de sangre

¿POR QUÉ FUE USTED ELEGIDO PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Estamos invitando a los pacientes mayores de 18 años a quienes se les va a detectar infección en la sangre y esta haya sido solicitada por su médico tratante. Es estudio al que le estamos invitando no interfiere con los procedimientos ordenados por su médico, ni los reemplaza. El presente estudio no realizará punciones adicionales a las que normalmente se utilizan para tomar las muestras de sangre para hemocultivar. Sin embargo, si se extraerán 30 mililitros más a los que normalmente se necesitan.

Usted puede decidir de manera voluntaria si participa o no. El estudio consiste en medir si la sangre tiene gérmenes. Normalmente para detectar gérmenes en sangre se deben tomar tres punciones diferentes y extraer 10 mililitros en cada punción. Si decide participar en el estudio, no realizaremos más punciones diferentes a las que sean necesarias para el examen tradicional.

Pensamos que esta información puede servir más adelante para detectar gérmenes en pacientes con situación de salud similares a la suya, sin embargo, se utilizarían menos punciones y se podrá iniciar el tratamiento más rápido.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Esta investigación no presenta ningún riesgo para su salud. La cantidad de sangre que se le pedirá será la que cabe en tres jeringas de 10 mililitros. Puede que al tomarse la muestra sienta dolor en el lugar en donde se hizo la punción.

Usted no tendrá un beneficio directo de su participación, sin embargo, su aporte permitirá que más adelante otras personas puedan beneficiarse por los resultados de todos los participantes en conjunto.

¿COMO SERÁ LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO?

Su participación requiere de los siguientes procedimientos, que usted podrá libremente aceptar o rechazar:

1. El personal de enfermería o del laboratorio clínico tomará la cantidad de sangre que cabe en tres jeringas de 10 mililitros, además de las muestras que hacen parte del estudio habitual de detección de gérmenes en sangre
2. Para la toma de la muestra el personal del laboratorio clínico de la institución donde usted es atendido seguirá los protocolos habituales para marcar y guardar las muestras
3. Es probable que se le realicen algunas preguntas como estrato socioeconómico o sobre algunos antecedentes como consumo de tabaco

¿QUÉ SE HARÁ CON LA SANGRE RECOLECTADA?

1. Una vez sean recolectados los tubos de los pacientes participantes, serán enviados al laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología
2. El personal del laboratorio Clínico de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología será quién gestione el análisis
3. Las muestras serán procesadas para el estudio y permanecerán en el laboratorio hasta que finalice el estudio, es decir 24 meses y posteriormente serán destruidas
4. En caso de que durante el estudio se requiera procesar algún examen diferente a hemocultivo, sobre la muestra de sangre existente, usted será nuevamente contactado y se le pedirá autorización
5. El laboratorio informará los resultados de forma habitual siguiendo los protocolos de la institución, excepto para la muestra extra de 30 mililitros, será informada a los investigadores del presente estudio

GARANTÍAS DE SU PARTICIPACIÓN

La información se mantendrá bajo estricta confidencialidad y no se utilizará su nombre o cualquier otra información que pueda identificarlo personalmente.

Toda la información que se obtenga de este estudio de investigación se utilizará únicamente con el propósito que aquí se comenta. Los investigadores de este estudio son los únicos autorizados para acceder a los datos que usted suministre.

Participar en el estudio no tiene ningún costo. Los procedimientos y exámenes que se le practiquen en este estudio tampoco tendrán costo.

Ni usted, ni otra persona involucrada en el estudio, recibirá beneficios políticos, económicos o laborales como compensación por su participación.

Su participación será completamente voluntaria y tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento del estudio si usted así lo desea. Igualmente, si en algún momento desea que la información que usted brinda no sea utilizada por los investigadores, lo podrá comunicar y respetaremos su decisión.

Le informaremos de los resultados obtenidos en el estudio. También podrá contactar al personal del estudio e informarnos cualquier situación anormal o inesperada en cualquier momento.

Usted continuará con los procesos de atención en salud de sus servicios de salud, sin que esta investigación los vaya a afectar. En ningún momento la negación de su participación tendrá consecuencias para su atención en salud.

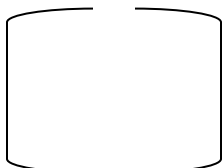
ACEPTACIÓN

Por favor marque con una “X” en caso de que acepte o no acepte lo siguiente:

Autorizo a los investigadores del estudio para:	Acepto	No acepto
<ul style="list-style-type: none">Realizar los procedimientos descritos en este documento, necesarios para la realización del estudio de investigación		
<ul style="list-style-type: none">Utilizar información de historia clínica para la realización del estudio		
<ul style="list-style-type: none">Comunicarse conmigo para hacer los seguimientos requeridos por el estudio		

Participante

_____, _____
Nombre Cédula Firma Día/Mes/Año



Huella en caso de no poder firmar

Testigo 1

_____, _____
Nombre Cédula Firma Día/Mes/Año

Relación del testigo con el participante del estudio: _____

Dirección del testigo: _____

Testigo 2

_____, _____
Nombre Cédula Firma Día/Mes/Año

Relación del testigo con el participante del estudio: _____

Dirección del testigo: _____

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

Sr/Sra. _____ Parentesco (padre, madre, tutor, etc.):

Motivo incapacidad _____ Firma _____

ESPACIO RESERVADO PARA EL INVESTIGADOR

En nombre del estudio “precisión diagnóstica de extracción única de sangre en el diagnóstico de bacteriemia, comparada con la técnica estándar de extracción múltiple en pacientes con sepsis, Bogotá Colombia” me comprometo a guardar la identidad de _____ como participante. Acepto su derecho a conocer el resultado de todas las pruebas realizadas y a retirarse del estudio a su voluntad en cualquier momento. Me comprometo a manejar los resultados de esta evaluación de acuerdo a las normas para la realización de investigación en Colombia (Resolución 8430 de 1993 y Resolución 2378 de 2008) y la ley para la protección de datos personales (Ley estatutaria 1581 de 2012).

Nombre: _____

Documento de Identidad No. _____

Firma: _____

Fecha (día/mes/año) _____/_____/_____

¿INFORMACIÓN O PREGUNTAS ADICIONALES?

Si en algún momento desea obtener información adicional sobre el estudio puede contactar a:

Álvaro Arango Infectologo FCI

Juan Camilo Motta / Camilo Andrés Rodríguez Residentes Medicina interna

Cl. 163a #13B-60, Bogotá, Cundinamarca

Tel: 3003139445/3163234399

Anexo 3. Tabla de Aleatorización de la toma de 40 cc de sangre

Paciente	Aleatorización de la toma de la muestra de 40 cc de sangre	Balance de la distribución para el orden de la extracción de 40 cc		
		1° extracción	2° extracción	3° extracción
1	2° extracción	38	39	40
2	1° extracción			
3	2° extracción			
4	3° extracción			
5	1° extracción			
6	3° extracción			
7	1° extracción			
8	3° extracción			
9	2° extracción			
10	2° extracción			
11	2° extracción			
12	2° extracción			
13	1° extracción			
14	2° extracción			
15	1° extracción			
16	2° extracción			
17	1° extracción			
18	3° extracción			
19	3° extracción			
20	3° extracción			
21	3° extracción			

22	1° extracción
23	2° extracción
24	1° extracción
25	2° extracción
26	1° extracción
27	2° extracción
28	3° extracción
29	1° extracción
30	1° extracción
31	3° extracción
32	3° extracción
33	3° extracción
34	3° extracción
35	1° extracción
36	2° extracción
37	1° extracción
38	3° extracción
39	2° extracción
40	2° extracción
41	1° extracción
42	3° extracción
43	2° extracción
44	1° extracción
45	1° extracción
46	2° extracción
47	3° extracción
48	3° extracción
49	3° extracción
50	2° extracción
51	2° extracción
52	2° extracción
53	2° extracción
54	3° extracción
55	1° extracción
56	2° extracción
57	2° extracción
58	3° extracción
59	1° extracción
60	3° extracción

61	1° extracción
62	3° extracción
63	1° extracción
64	3° extracción
65	2° extracción
66	3° extracción
67	1° extracción
68	2° extracción
69	2° extracción
70	3° extracción
71	2° extracción
72	1° extracción
73	1° extracción
74	3° extracción
75	1° extracción
76	3° extracción
77	1° extracción
78	2° extracción
79	3° extracción
80	3° extracción
81	1° extracción
82	1° extracción
83	1° extracción
84	3° extracción
85	1° extracción
86	2° extracción
87	1° extracción
88	3° extracción
89	3° extracción
90	1° extracción
91	3° extracción
92	3° extracción
93	3° extracción
94	2° extracción
95	1° extracción
96	1° extracción
97	3° extracción
98	1° extracción
99	2° extracción

100	2° extracción
101	3° extracción
102	1° extracción
103	1° extracción
104	2° extracción
105	2° extracción
106	1° extracción
107	1° extracción
108	2° extracción
109	2° extracción
110	3° extracción
111	2° extracción
112	3° extracción
113	3° extracción
114	2° extracción
115	2° extracción
116	2° extracción
117	3° extracción

Anexo 4. Aleatorización balance de distribución para depositar primero los 30cc como muestra única o los 10cc como parte de muestra estándar

Paciente	Aleatorización para depositar primeros 30 cc en botella	Balance de la distribución para el orden en que se usará la extracción única de 30 cc	
		Para usar en depósito de 30cc	Para usar en botella de 10 cc
1	SI	58	59
2	SI		
3	NO		
4	NO		
5	NO		
6	SI		
7	NO		
8	SI		
9	NO		
10	SI		
11	NO		
12	SI		
13	SI		

14	NO
15	SI
16	SI
17	SI
18	NO
19	SI
20	SI
21	NO
22	NO
23	SI
24	SI
25	SI
26	SI
27	SI
28	NO
29	NO
30	SI
31	SI
32	NO
33	NO
34	NO
35	NO
36	NO
37	SI
38	NO
39	SI
40	NO
41	NO
42	SI
43	NO
44	SI
45	NO
46	NO
47	NO
48	SI
49	NO
50	SI
51	SI
52	NO

53	SI
54	NO
55	SI
56	NO
57	SI
58	NO
59	NO
60	NO
61	SI
62	SI
63	SI
64	SI
65	SI
66	NO
67	SI
68	NO
69	SI
70	SI
71	SI
72	SI
73	NO
74	NO
75	NO
76	SI
77	SI
78	SI
79	NO
80	SI
81	NO
82	NO
83	SI
84	NO
85	NO
86	NO
87	SI
88	NO
89	NO
90	SI
91	SI

92	SI
93	NO
94	NO
95	NO
96	NO
97	NO
98	SI
99	NO
100	SI
101	SI
102	NO
103	NO
104	NO
105	NO
106	NO
107	SI
108	SI
109	NO
110	SI
111	SI
112	NO
113	SI
114	NO
115	SI
116	SI
117	NO