

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS:

**“PERFORMANCE DE LOS TIEMPOS DE ALERTA DE HEMOCULTIVOS COMO PREDICTORES
DE VERDADERAS BACTERIEMIAS VS CONTAMINANTES”**

PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO:

AUTOR:

Bach. Aracely Adelia Laque Ale

(<https://orcid.org/0000-0002-6028-1866>)

ASESOR:

Mg. Miguel Angel Hueda Zavaleta

(<https://orcid.org/0000-0002-8049-7787>)

Tacna – Perú

2024

DEDICATORIA

*A mi hermosa familia,
Mi madre,
por ser mi mayor punto de referencia de lucha y perseverancia
para conseguir lo que uno se propone,
Mi hermana,
por ser mi gran apoyo y mi mejor amiga en aquellos días de desvelo y
momentos de frustración,
y a mi Padre,
que siempre creyó en mí,
quiso que me convirtiera en médico y
que ahora desde el cielo me acompaña en cada pequeño logro que consigo,
esto es por y para ustedes.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios y la vida, por permitirme culminar mi etapa universitaria y encaminarme a este nuevo comienzo como profesional médico,

A mi familia, por brindarme su amor y apoyo incondicional para realizar cada uno de mis sueños.

A mi Asesor de Tesis, por compartir sus conocimientos, tiempo y disposición para la publicación del presente trabajo, y para todas aquellos que aportaron e influenciaron directa o indirectamente en mi crecimiento académico y personal, para hacer esto realidad, creyendo en mí, incluso cuando yo (a veces) menos lo hacía.

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, ARACELY ADELIA LAQUE ALE, en calidad de Bachiller de la Escuela profesional de MEDICINA HUMANA de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la Universidad Privada de Tacna, identificada con DNI 422703 declaro bajo juramento que:

1. Soy autor de la Tesis Titulada:

“PERFORMANCE DE LOS TIEMPOS DE ALERTA DE HEMOCULTIVOS COMO PREDICTORES DE VERDADERAS BACTERIEMIAS VS CONTAMINANTES”

Asesorada por: MG. MIGUEL ANGEL HUEDA ZAVALA, la cual presente para optar el: Título Profesional de Médico Cirujano.

2. La tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente, habiéndose respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas.

3. La tesis presentada no atenta contra derechos de terceros.

4. La tesis no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico o título profesional.

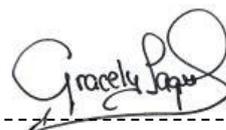
5. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falsificados, ni duplicados, ni copiados.

Por lo expuesto, mediante la presente asumo frente a La Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse por la autoría, originalidad y veracidad del contenido de la tesis/trabajo de investigación, así como por los derechos sobre la obra.

En consecuencia, me hago responsable, frente a La Universidad y a terceros, de cualquier daño que pudiera ocasionar, por el incumplimiento de lo declarado o que pudiera encontrar como causa del trabajo presentado, asumiendo todas las cargas pecuniarias que pudieran derivarse de ello en favor de terceros con motivo de acciones, reclamaciones o conflictos derivados del incumplimiento de lo declarado o las que encontrasen causa en el contenido de la tesis.

De identificarse fraude, piratería, plagio, falsificación o que la obra haya sido publicada anteriormente; asumo las consecuencias y sanciones que de mi acción se deriven, sometiéndome a la normatividad vigente de la Universidad Privada de Tacna.

Tacna, 21 de febrero del 2024



Aracely Adelia Laque Ale

DNI: 72230530

RESUMEN

Objetivo. Determinar la utilidad diagnóstica de los tiempos de positividad de hemocultivos para distinguir verdaderas bacteriemias de contaminantes en el sistema automatizado «BACT/ALERT®». **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio transversal de tipo pruebas diagnósticas, a partir de una base de datos de muestras de hemocultivos procesadas entre enero del 2016 y agosto del 2021. Se incluyeron todas las muestras de hemocultivos de pacientes con sospecha de bacteriemia, las muestras de hemocultivos fueron ingresadas al sistema «BACT/ALERT®» para diferenciar verdaderas bacteriemias de contaminantes.

Resultados. Se analizó un total de 33 951 frascos de hemocultivos y se obtuvieron 3875 frascos positivos. El 75,2% (n=2913) del total de hemocultivos positivos fueron verdaderas bacteriemias y 24,8% (n=962) fueron contaminantes. La mediana de tiempo de positividad en los hemocultivos con verdaderas bacteriemias fue significativamente menor (16,3 horas; RIC: 11,2 – 24,9) que la mediana de tiempo de positividad de hemocultivos con contaminantes (22,5 horas; RIC: 18,4 – 31,8; $p < 0,001$). El tiempo de positividad demostró capacidad discriminante para diferenciar verdaderas bacteriemias de contaminantes, con un AUC-ROC de 0,73 (IC95%: 0,71 – 0,75), con 85% y 63% de sensibilidad y especificidad respectivamente para el diagnóstico de contaminantes cuando el tiempo de positividad supera las 16,5 horas. La administración de antibióticos previos a la toma retrasó el tiempo de positividad, en cambio, haber presentado fiebre antes de la toma de muestra acortó el tiempo de positividad. **Conclusiones.** Nuestros resultados muestran un buen desempeño de los tiempos de positividad de hemocultivos para diferenciar verdaderas bacteriemias de contaminantes utilizando el sistema «BACT/ALERT®» cuando el tiempo de positividad fue superior a 16,5 horas.

Palabras clave: Técnicas microbiológicas; bacteriemia; infecciones bacterianas; micosis; cultivo de sangre; diagnóstico (Fuente: DeCS BIREME).

“PERFORMANCE OF BLOOD CULTURE ALERT TIMES AS PREDICTORS
OF TRUE BACTERIAEMIA VS CONTAMINANTS”

ABSTRACT

Objective To determine the diagnostic performance of blood culture positivity times for distinguishing true bacteremia from contaminants in the automated “BACT/ALERT®” system. **Materials and methods.** A cross-sectional, diagnostic test-type study was conducted from a database of blood culture samples processed between January 2016 and August 2021. All blood culture samples from patients with suspected bacteremia were included; blood culture samples were entered into the “BACT/ALERT®” system to differentiate true bacteremia from contaminants. **Results.** We obtained 33,951 blood cultures samples, of which 3875 were positive. Of the total number of positive blood cultures, 75.2% (n=2913) were true bacteremia and 24.8% (n=962) were contaminants. The median time to positivity in blood cultures with true bacteremia was significantly shorter (16.3 hours; IQR: 11.2 - 24.9) than the median time to positivity of blood cultures with contaminants (22.5 hours; IQR: 18.4 - 31.8; p0.001). The positivity time showed the capacity to differentiate true bacteremia from contaminants, with an AUC-ROC of 0.73 (95%CI: 0.71 - 0.75), with 85% and 63% sensitivity and specificity respectively for the diagnosis of contaminants when the positivity time exceeds 16.5 hours. The use of antibiotics prior to sampling delayed the time to positivity, while having fever before sampling shortened the time to positivity. **Conclusions.** Our results show good diagnostic performance of blood culture positivity times to differentiate true bacteremia from contaminants using the “BACT/ALERT®” system when the positivity time was longer than 16.5 hours.

Keywords: Microbiological techniques; bacteremia; bacterial infections; ycoses; blood culture; diagnosis (Source: MeSH NLM)

INDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN

II. MATERIAL Y MÉTODOS

- 2.1. Diseño del estudio
- 2.2. Población y muestra
- 2.3. Operacionalización de variables
- 2.4. Técnicas y procedimientos
- 2.5. Plan de análisis
- 2.6. Consideraciones éticas

III. RESULTADOS

IV. DISCUSIÓN

V. CONCLUSIONES

VI. REFERENCIAS

INDICE DE TABLAS

INDICE DE FIGURAS

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

N.º	Descripción	Pág.
	Tabla 1. Características de la población en estudio y tiempos de positividad de hemocultivos con verdadera bacteriemia y con contaminantes.....	17
	Tabla 2. Frecuencia, porcentaje y tiempo de positividad de principales microorganismos detectados en hemocultivos con verdadera bacteriemia (N=2913)	19
	Tabla 3. Área bajo la curva ROC y puntos de corte con mayor AUC ROC de los tiempos de positividad para diferenciar hemocultivos con contaminantes de verdaderas bacteriemias (N=3875)	20

ÍNDICE DE FIGURAS

N.º	Descripción	Pág.
Figura 1.	Diagrama de flujo de la toma de muestras.....	17
Tabla 2.	Curva ROC y AUC ROC del tiempo de positividad de hemocultivos para diferenciar verdaderas bacteriemias de contaminantes.....	20

I. INTRODUCCIÓN

La identificación temprana de las bacteriemias es un reto importante para el personal médico, ya que es considerada un problema clínico y de salud pública a nivel mundial, no solo como entidad patológica propia sino por las diversas complicaciones infecciosas y no infecciosas que esta produce, siendo responsable de tasas elevadas de morbimortalidad (1,2). La tasa actual de mortalidad mundial por bacteriemia varía de 21 a 32 muertes por 100 000 habitantes (3), dato que refleja la importancia de su detección, basándose en la identificación de bacterias viables en el torrente sanguíneo del paciente, lo que se logra mediante la realización de hemocultivos (4).

Sin embargo, el hemocultivo, considerado como el Gold estándar para el diagnóstico de bacteriemias (5), presenta utilidad limitada, debido a su baja sensibilidad al momento de diagnosticar verdaderas bacteriemias (6). Esto debido a que no todas las bacterias detectadas indican una infección real; en muchos casos, los hemocultivos pueden estar contaminados con bacterias que no causan una verdadera bacteriemia. Una mala técnica de recolección y conservación de la muestra, además del uso previo de antibióticos durante la toma, podrían influenciar en el crecimiento de los microorganismos, generando contaminación y alterando la interpretación de los resultados del hemocultivo (7,8).

Por ende, en la última década se han realizado mejoras importantes en cuanto al rendimiento diagnóstico de los hemocultivos, además de progresos en el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas y sistemas automatizados que se basan en tecnologías innovadoras (9), siendo útiles para diagnosticar precozmente una verdadera bacteriemia, a través de la detección del tiempo de positividad (10).

En ese sentido, el tiempo de positividad de los hemocultivos, está siendo considerado como un indicador útil para diferenciar las verdaderas bacteriemias de las contaminantes (11). Una identificación rápida y precisa del microorganismo causante resulta ser de mucha utilidad durante el manejo clínico, optimizando el tratamiento, además de reducir costos y recursos innecesarios en los sistemas de salud (12).

Por tal motivo, el objetivo del presente estudio fue determinar la utilidad diagnóstica de los tiempos de positividad de hemocultivos como para distinguir verdaderas bacteriemias de contaminantes utilizando el sistema automatizado «BACT/ALERT®.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de tipo pruebas diagnósticas.

2.2. Población y muestra:

2.2.1. Población: Todas las muestras de hemocultivos procesadas en el Laboratorio Clínico Roe durante el periodo 2016 – 2020.

2.2.2. Muestra: Frascos de hemocultivos procesados durante el periodo de enero de 2016 a agosto de 2020, registrados en la base de datos del Laboratorio Clínico Roe.

2.2.3. Muestreo: El presente estudio incluyo a todas las muestras de hemocultivos procesadas durante el periodo de tiempo establecido.

2.2.4. Criterios de selección:

2.2.4.1. Criterios de inclusión:

- Toda muestra de hemocultivo de pacientes con sospecha de bacteriemia, que hayan emitido una alerta de reconocimiento de microorganismo por el sistema automatizado y que pertenecían a un set de hemocultivos (mínimo dos frascos por paciente).

2.2.4.2. Criterios de exclusión:

- Todas las muestras de hemocultivos procesadas después del periodo establecido.

- Toda muestra de hemocultivos que no contaron con datos completos, o no cumplieron los criterios de inclusión ya mencionados.

2.3. Operacionalización de variables:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Valores finales	Tipo de variable	Escala de medición
Tiempo de positividad	Las horas transcurridas desde la toma de muestra hasta la aparición de la señal de alarma del incubador inteligente	Diferencia en horas entre los tiempos de ingreso dentro del sistema del laboratorio hasta su positividad.	Horas	Cuantitativa Discreta	Intervalo
Positividad en <24 horas	Aparición de la señal de alarma del incubador inteligente, en un tiempo menor a 24 horas.	Emisión de la señal de alarma del incubador inteligente, en un tiempo menor a 24 horas.	0 = No 1 = SI	Catagórica Dicotómica	Nominal
Hemocultivo con verdadera bacteriemia	Hemocultivo donde al menos en un frasco del set de hemocultivos se aisló los siguientes microorganismos: gram negativo, hongos o gram positivo (si se identificó un estafilococo coagulasa negativo, se requirió 2 o más frascos de hemocultivos positivos con el mismo microorganismo).	Presencia de microorganismos como: gram negativo, hongos o gram positivo en al menos un frasco del set de hemocultivos (si se identificó un estafilococo coagulasa negativo, se requirió 2 o más frascos de hemocultivos positivos con el mismo microorganismo).	0 = No 1 = SI	Catagórica Dicotómica	Nominal

Hemocultivo con contaminante	Hemocultivos donde se aisló en solo un frasco del set de hemocultivos alguno de los siguientes microorganismos: estafilococos coagulasa negativos, Cutibacterium acnes o Corynebacterium	Presencia de microorganismos como: estafilococos coagulasa negativos, Cutibacterium acnes o Corynebacterium, en un solo frasco del set de hemocultivos.	0 = No 1 = SI	Catagórica Dicotómica	Nominal
Fiebre al momento del hemocultivo	Temperatura mayor a 38,3°C al momento de tomar la muestra para el hemocultivo.	Presencia de temperatura mayor a 38.3 °C al momento de la toma de hemocultivo	0 = No 1 = SI	Catagórica Dicotómica	Nominal
Tiempo de positividad en horas en pacientes con fiebre a	Las horas transcurridas desde la toma de muestra hasta la aparición de la señal de alarma del incubador inteligente en pacientes que reportaron la variable fiebre al momento del hemocultivo	Las horas transcurridas desde el ingreso de los hemocultivos dentro del sistema del laboratorio hasta su positividad, en aquellos pacientes que reportaron la variable fiebre al momento del hemocultivo.	Horas	Cuantitativa Discreta	Intervalo
Recibió antibióticos previos a la toma de hemocultivos	Consumo de cualquier antibiótico en las 48 horas previas a la toma de la muestra para el hemocultivo.	Presencia de consumo de cualquier antibiótico en las 48 horas previas a la toma de la muestra para hemocultivo.	0 = No 1 = SI	Catagórica Dicotómica	Nominal

Tiempo de positividad en horas en paciente que recibieron antibióticos	Las horas transcurridas desde la toma de muestra hasta la aparición de la señal de alarma del incubador inteligente en pacientes que reportaron la variable recibió antibióticos previos a la toma de hemocultivos.	Las horas transcurridas desde el ingreso de los hemocultivos dentro del sistema del laboratorio hasta su positividad, en aquellos pacientes que reportaron la variable recibió antibióticos previos a la toma de hemocultivos.	Horas	Cuantitativa Discreta	Intervalo
---	---	--	-------	-----------------------	-----------

2.4. Técnicas y procedimientos:

Las muestras para los hemocultivos fueron recolectadas por personal calificado bajo protocolos de bioseguridad, aplicando las siguientes recomendaciones: primero se desinfectó la zona de venopunción con alcohol al 70% o gluconato de clorhexidina al 2%, luego se extrajo al menos un set de dos o más frascos de hemocultivos con el nivel de volumen requerido. Posteriormente, las muestras de hemocultivos fueron ingresadas al incubador inteligente automatizado «BACT/ALERT®» (BioMérieux, Durham, NC, EE.UU.).

Para medir el tiempo de positividad de los hemocultivos se registró el tiempo cada vez que una alarma fue detectada, la cual indicaba el crecimiento en un frasco de hemocultivo. Luego se procedió a recolectar una alícuota de estos frascos para aplicar la tinción de Gram y realizar subcultivos en agar chocolate, sangre, MacConkey y Sabouraud. Finalmente se utilizó el sistema automatizado Vitek 2,0 y MALDI-TOF MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) para la identificación y susceptibilidad antimicrobiana.

Para el cálculo de la precisión diagnóstica y tamaño muestral, se utilizó la sensibilidad y especificidad reportada del tiempo de positividad de hemocultivos para predecir hemocultivos contaminantes del estudio de

Ruiz-Giardín et al. (13). En su estudio, la sensibilidad del tiempo de positividad (>14,7 horas) fue de 90% y la especificidad fue de 63%. Con estos parámetros, un nivel de confianza del 95%, y 3875 hemocultivos incluidos en nuestro tamaño muestral, y una prevalencia de contaminantes de 25%, se calculó la precisión diagnóstica de 1,89% para la sensibilidad y de 1,75% para la especificidad.

2.4.1. Procedimientos de validación y/o calibración de instrumentos

2.4.1.1. BacT/ALERT® 3D:

El sistema automatizado de detección microbiana continua, BACT/ALERT BC, identifica una gran variedad de microorganismos como bacterias, hongos y micobacterias. Este sistema comprende una serie de frascos para cultivo, los cuales, tienen un medio óptimo que permite el crecimiento microbiano. El funcionamiento del sistema consiste en introducir la muestra de sangre a estos frascos, los cuales se introducen automáticamente en las incubadoras, donde a medida que detecten el CO₂ que produce el crecimiento microbiano, cambian de color por medio del sensor colorimétrico que poseen, por lo cual, la cantidad de luz reflejada se incrementa, siendo esto notificado como un aumento de voltaje. Este aumento de luminosidad, genera una alarma visual y sonora para los frascos positivos. El sistema realiza la lectura de todos los frascos cada 10 minutos, por lo cual, brinda una detección más rápida (14) (15).

2.5. Plan de análisis:

Se utilizó como documento fuente los datos registrados en el sistema del laboratorio de microbiología del Laboratorio Clínico Roe. Luego de la obtención de los datos, se realizó un análisis estadístico descriptivo; las variables categóricas se analizaron utilizando frecuencias relativas y absolutas y se compararon usando el Test de Chi²; en caso de que se

obtengan valores absolutos <5 se analizarán mediante el Test Exacta de Fisher. Con respecto a las variables cuantitativas, se analizaron en cuanto a sus medidas de tendencia central (media, mediana) y sus respectivas medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico).

En cuanto a la estadística analítica se utilizó la prueba de Shapiro Wilk para evaluar variables paramétricas y de acuerdo con el resultado se utilizó la prueba Test de Student en caso de variables paramétricas, y la prueba U de Mann Whitney para las no paramétricas.

Finalmente, investigamos la capacidad pronostica de los tiempos de alertade hemocultivos, como predictores de verdaderas bacteriemias vs contaminantes, mediante curvas ROC (Característica Operativa del Receptor), el área bajo la curva (AUC) ROC y los puntos de corte fueron seleccionados según el índice de Youden más alto. El AUC ROC fue excelente si ≥ 0.90 , bueno si fue entre 0.80 a 0.89, moderado si fue entre 0.70 a 0.79, pobre si fue entre 0.60 a 0.69 y falla si fue menor de 0.60. El punto de corte óptimo fue identificado mediante el índice de Youden más alto, y las diferencias entre las curvas ROC se probaron mediante la prueba de Chi 2.

2.6. Consideraciones éticas

Esta investigación sigue las normas de Helsinki para la investigación en seres humanos. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación Tacna (CIEI) de la Red Asistencial Essalud Tacna (CA N°003-2023). No se solicitó el consentimiento informado debido a la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio.

III. RESULTADOS

Se obtuvieron 33 951 frascos de hemocultivos de 17 526 pacientes. De estos, 30 032 frascos de hemocultivos fueron negativos, y 3919 positivos, de los cuales 44 fueron excluidos por falta de data. Se incluyeron un total de 3875 frascos de hemocultivos positivos, provenientes de 1251 pacientes (Figura 1). La mediana de

edad de los pacientes fue de 59 años (RIC: 41-73). Del total de hemocultivos positivos, el 75,1% (n= 2913) fueron hemocultivos con verdaderas bacteriemias y 24,8% (n= 962) fueron hemocultivos contaminantes (Tabla 1).

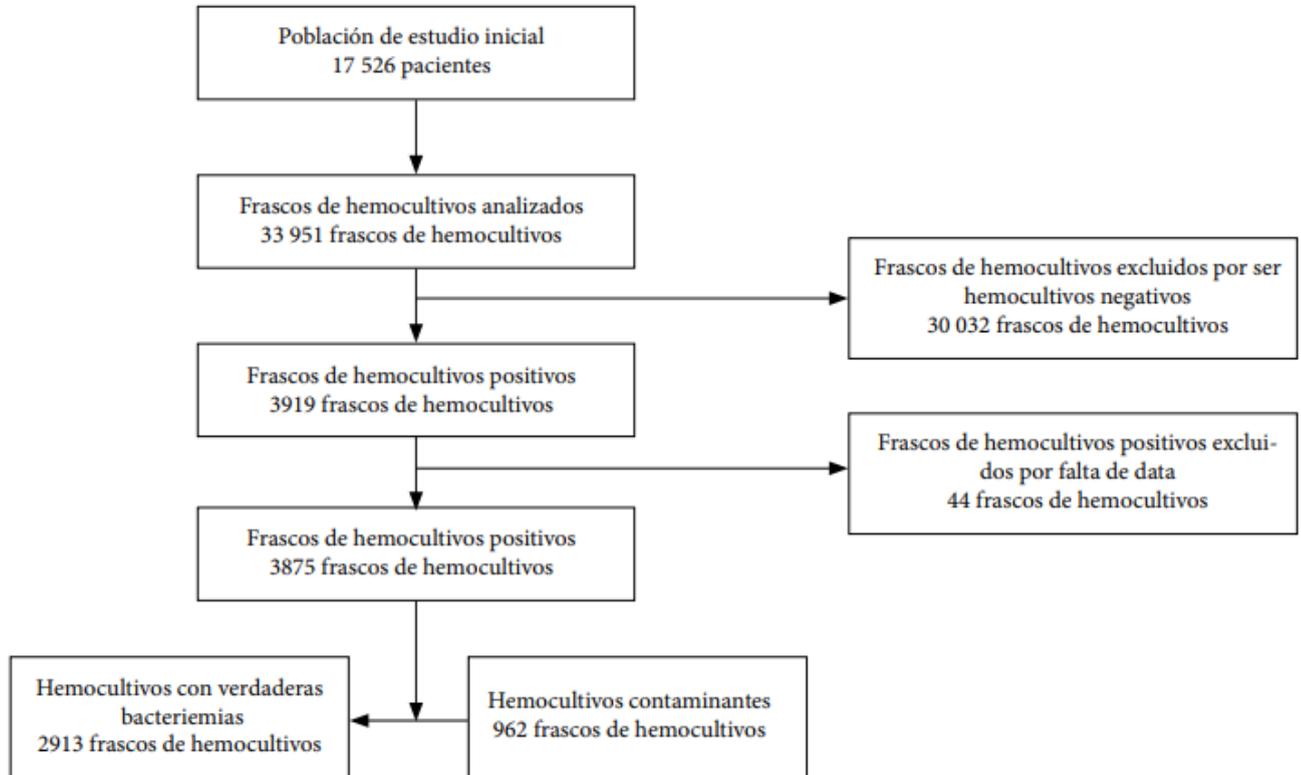


Figura 1. Diagrama de flujo de la toma de muestras.

Tabla 1. Características de la población en estudio y tiempos de positividad de hemocultivos con verdadera bacteriemia y con contaminantes.

Variable	Total (N=3875) n(%)	Contaminantes (N=962) n(%)	Verdadera Bacteriemia (N=2913) n(%)	Valor de p
Edad (años) ^a	59 (41 – 73)	57 (30 – 72)	59 (42 – 74)	<0,001 ^b
Tiempo de positividad en horas ^a	18,4 (12,0 – 27,3)	22,5 (18,4 – 31,8)	16,3 (11,2 – 24,9)	<0,001 ^b
Positividad en <24 horas				<0,000 ^c
Sí	1671 (43,1)	296 (30,8)	1375 (47,2)	
No	2204 (56,9)	666 (69,2)	1538 (52,8)	
Fiebre al momento de toma de hemocultivo (n= 441)				0,254 ^d
Sí	376 (85,3)	11 (73,3)	365 (85,7)	
No	65 (14,7)	4 (26,7)	61 (14,3)	
Tiempo de positividad en horas en pacientes con fiebre ^a	13,9 (10,6 – 18,9)	18,8 (15,8 – 25,7)	13,3 (10,5 – 18,5)	<0,001 ^b
Recibió antibióticos previo a la toma de hemocultivo (n=440)				0,713 ^d
Sí	410 (93,2)	31 (96,9)	379 (92,9)	
No	30 (6,8)	1 (3,1)	29 (7,1)	
Tiempo de positividad en horas en paciente que recibieron antibióticos ^a	14,2 (11,1 – 20,1)	20,0 (15,8 – 36,5)	13,8 (10,8 – 18,9)	<0,001 ^b

^a Mediana y rango intercuartílico; ^b U de Mann Whitney; ^c Chi²; ^d Exacta de Fisher.

3.1. Microorganismos

De los 2913 frascos positivos por verdaderas bacteriemias, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: estafilococo coagulasa negativo (22,9%), *Escherichia coli* (14,0%), *Klebsiella* spp. (10,2%), *Enterococcus* (6,6%), *Staphylococcus aureus* (6,3%), *Candida* (6,1%), *Pseudomonas* (5,3%), *Streptococcus* (4,9%), *Enterobacter* spp. (4,8%), *Acinetobacter* spp. (4,6%) y *Stenotrophomonas maltophilia* (2,1%) (Tabla 2).

De los 962 frascos de hemocultivos contaminados, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron estafilococo coagulasa negativo (98,7%), *Corynebacterium* (0,6%), y *Cutibacterium acnes* (0,6%).

3.2. Tiempos de positividad

La mediana de tiempo de positividad en los hemocultivos con verdadera bacteriemia fue estadísticamente inferior que en los hemocultivos con contaminantes (16,3; RIC: 11,2 – 24,9 vs 22,5; RIC: 18,4 – 31,8 horas; $p < 0,001$). El 73,4%, 87,1%, 92,2%, 97,1%, 99,2% y 100% de hemocultivos con verdaderas bacteriemias crecieron en las primeras 24, 36, 48, 72, 96 y 120 horas, respectivamente. El tiempo de positividad de los hemocultivos presentó capacidad discriminante para diferenciar verdaderas bacteriemias, de hemocultivos contaminantes, con un AUC-ROC de 0,73 (IC95%: 0,71 – 0,75), una sensibilidad de 85% y especificidad de 63% para el diagnóstico de hemocultivos contaminantes cuando el tiempo de positividad fue superior a las 16,5 horas (Figura 2).

También se observó capacidad discriminante del tiempo de positividad en los hemocultivos para el diagnóstico de bacteriemia por estafilococo coagulasa negativo (AUC-ROC: 0,72; sensibilidad: 84,75%; especificidad: 62,05%; punto de corte $\geq 16,5$ horas), *Stenotrophomonas maltophilia* (AUC-ROC: 0,61; sensibilidad: 50,0%; especificidad: 69,97%; punto de corte $\geq 24,5$ horas) y fungemia por *Candida* spp. (AUC-ROC: 0,79; sensibilidad: 72,9%; especificidad: 83,3%; punto de corte $\geq 31,5$ horas) (Tabla 3).

Tabla 2. Frecuencia, porcentaje y tiempo de positividad de principales microorganismos detectados en hemocultivos con verdadera bacteriemia (N=2913).

Microorganismos	Verdadera Bacteriemia n(%)	Tiempo de positividad en horas Mediana (RIC)
Gram positivos		
<i>Estafilococo coagulasa negativo</i>	666 (22,9)	21,6 (17,9 – 29,6)
<i>Enterococcus spp.</i>	191 (6,6)	12,8 (10,9 – 16,0)
<i>Estafilococo ureus</i>	183 (6,3)	16,7 (11,4 – 23,9)
<i>Streptococcus spp.</i>	142 (4,9)	12,7 (8,5 – 12,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24 (0,8)	7,9 (6,3 – 10,5)
<i>Candida spp.</i>	177 (6,1)	38,6 (28,7 – 57,9)
Gram negativos		
<i>Echerichia coli</i>	408 (14,0)	10,7 (8,7 – 12,6)
<i>Klebsiella spp.</i>	298 (10,2)	11,6 (8,7 – 13,8)
<i>Pseudomonas spp.</i>	154 (5,3)	16,5 (13,9 – 22,3)
<i>Enterobacter spp.</i>	140 (4,8)	11,7 (8,9 – 14,3)
<i>Acinetobacter spp.</i>	133 (4,6)	12,6 (9,7 – 16,4)
<i>Salmonella spp.</i>	88 (3,0)	14,5 (11,2 – 19,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	62 (2,1)	23,9 (15,4 – 31,4)
<i>Serratia</i>	38 (1,3)	18,9 (12,7 – 32,7)
<i>Proteus</i>	12 (0,4)	18,3 (17,5 – 29,2)
Otros	197 (6,8)	NA

NA: no aplica (por ser microorganismos agrupados).

3.3. Fiebre y antibióticos al momento de toma de muestra de hemocultivos

Se pudo obtener información de una subpoblación del estudio (n=440), de los cuales 410/440 pacientes recibieron antibióticos previos a la toma de hemocultivos, estos pacientes presentaron tiempos de positividad, más prolongados que aquellos que no recibieron antibióticos previos (14,2 horas, RIC: 11,1 – 20,1 y 10,8 horas, RIC: 9,4 – 14,2; p=0,004, respectivamente). Así mismo, en una subpoblación del estudio (n=441), observamos que 376/441 pacientes presentaron fiebre (temperatura >38,3°C) al momento de la toma del hemocultivo, observando que la mediana de tiempo de positividad en los hemocultivos fue menor que en aquellos que no presentaron fiebre al momento de la toma de muestra (13,9 horas, RIC: 10,6 – 18,9 y 14,9 horas, RIC: 11,8 – 31,6; p=0,039, respectivamente).

Tabla 3. Área bajo la curva ROC y puntos de corte con mayor AUC ROC de los tiempos de positividad para diferenciar hemocultivos con contaminantes de verdaderas bacteriemias (N=3875).

Variable	AUC-ROC (IC95%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	LHR (+)	LHR (-)	Índice de Youden
Tiempo de positividad en horas de hemocultivos para predecir contaminantes	0,74 (0,72 – 0,76)	85,0	63,0	2,30	0,23	16,5
Microorganismos específicos						
Estafilococo coagulasa negativo	0,72 (0,70 – 0,74)	84,8	62,1	2,23	0,24	16,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,61 (0,53 – 0,70)	50,0	70,0	1,66	0,71	24,5
<i>Candida</i> spp.	0,80 (0,75 – 0,84)	72,9	83,3	4,36	0,32	31,5

AUC: área bajo la curva; ROC: característica de funcionamiento del receptor; LHR: Likelihood ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

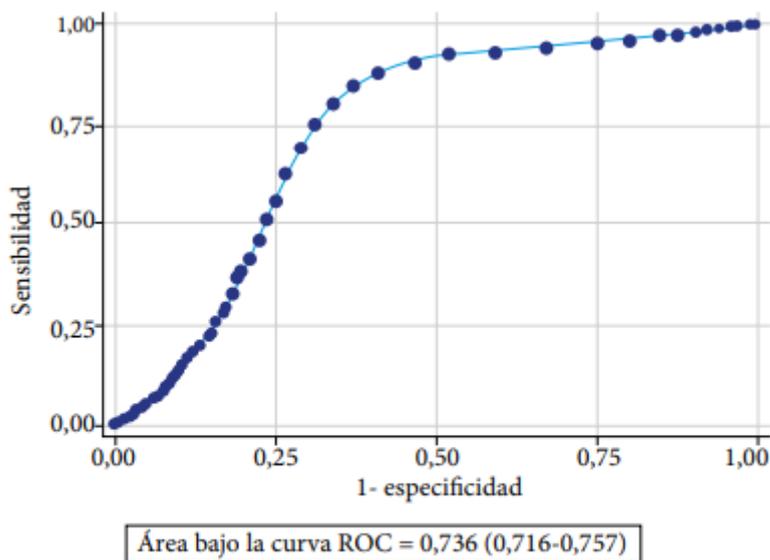


Figura 2. Curva ROC y AUC ROC del tiempo de positividad de hemocultivos para diferenciar verdaderas bacteriemias de contaminantes.

IV. DISCUSION

Se encontró que la mediana de tiempo de positividad en hemocultivos con verdaderas bacteriemias fue inferior de manera estadísticamente significativa que en los hemocultivos con contaminantes. Además, nuestros hallazgos muestran que un tiempo de positividad de hemocultivos mayor a 16,5 horas podría predecir la presencia de hemocultivos con contaminantes, con una sensibilidad y especificidad de 85% y 63%, respectivamente. Asimismo, el tiempo de positividad mostró capacidad discriminante para identificar *Cándida* (sensibilidad: 73%; especificidad: 83%) y bacteriemias por *Stenotrophomonas maltophilia* (sensibilidad: 50%; especificidad: 70%).

El tiempo de positividad de hemocultivos puede ayudar a distinguir una verdadera bacteriemia del aislamiento de microorganismos contaminantes.

Un estudio publicado por Ruiz-Giardín JM, et al. reportaron que el tiempo de positividad de hemocultivos superior a 14,7 horas predeciría la detección de hemocultivos contaminantes con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 63% presentando un AUC/ROC de 0,80 (13). Del mismo modo, otro estudio publicado por Morioka S. et al. reportaron que el tiempo de positividad superior a 20 horas presentó una sensibilidad de 86% para predecir contaminación por *estafilococo coagulasa negativo* (16).

Se presume que el tiempo de positividad de los hemocultivos podría ser un indicador de carga bacteriana. Algunos estudios han descrito una correlación inversa entre el tiempo de positividad y la concentración bacteriana en los hemocultivos (17). También se ha reportado que la administración de antibióticos previos a la toma del hemocultivo retrasaría los tiempos de positividad (13,18–20), probablemente secundario al efecto reductor de la concentración bacteriana al momento de la toma de recolección de la muestra. Así mismo, se encontró que un tiempo de positividad muy corto en bacteriemias causadas por *K. pneumoniae*, se asoció a una mayor tasa de mortalidad (21), presumiendo que esta asociación sea debido a una gran presencia de carga bacteriana al momento de tomar el hemocultivo.

La mayoría de estudios revisados, han observado que entre un 93 - 98% de verdaderas bacteriemias, fueron detectadas en las primeras 48 horas de incubación (19,22–25), y solo el 0,1% de verdaderas bacteriemias se aislaron después de 4 días de incubación (26). En nuestro estudio, el 92,2%, 99,2% y 100% de verdaderas bacteriemias se aislaron en un tiempo transcurrido menor a 2, 4 y 5 días hasta la positividad, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que, con el equipo «BACT/ALERT®», un tiempo de incubación de 4 días podría ser suficiente para el diagnóstico de bacteriemias verdaderas, lo que permitiría reducir los aislamientos de microorganismos contaminantes, los cuales se han asociado a un incremento de costos hospitalarios (27,28).

Hallazgos similares han sido reportados con otros sistemas de incubadoras automatizadas como «BACT/ALERT®» virtuo (26), Difco ESP (29) y Accumed ESP-384 (30).

También se ha planteado utilizar los tiempos que transcurren hasta la positividad de hemocultivos, como una estrategia de control de antimicrobianos. Un estudio

publicado por Pardo et al. reporto la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae* en las primeras 48 horas de incubación (19), y proponen que, si un hemocultivo es negativo en las primeras 48 horas, las probabilidades de que sea una verdadera bacteriemia es mínima, debido a su alto valor predictivo negativo; esto podría ser un indicativo para reducir el uso innecesario de antibióticos, principalmente cuando el paciente se encuentra estable y no haya recibido antibióticos previos a la toma del hemocultivo. Hallazgos similares fueron reportados por otros autores, donde refuerzan dichos resultados (13,26).

En nuestro estudio observamos diferencias en los tiempos de positividad de hemocultivos según el microorganismo aislado, principalmente en dos patógenos relevantes: *Candida* y *Stenotrophomonas maltophilia*, los cuales presentaron tiempos de positividad de 38,61 y 23,90 horas respectivamente, de modo que, si los hemocultivos fueron positivos más allá de las 24 horas de incubación, la posibilidad de aislar *Stenotrophomonas maltophilia* era de un 50%; en cambio, si los hemocultivos fueron positivos más allá de las 39 horas, la posibilidad de aislar *Candida* era de un 50%. Esto podría presentar particular relevancia en la decisión terapéutica, ya que debido a los múltiples mecanismos de resistencia intrínseca a los antibióticos que posee *Stenotrophomonas*, existe una alta posibilidad de iniciar antibioticoterapia inapropiada, la cual se asocia a una mayor mortalidad (61% vs 30%) y peores resultados al momento de manejar dicha bacteriemia causada por dicho microorganismo (31,32).

Asimismo, es posible que la etiología de las bacteriemias pueda ser distinta según grupos etarios, y esto influya también en los tiempos de positividad de los hemocultivos. A diferencia de nuestro estudio que incluyó a pacientes ≥ 18 años, se encontró que los tiempos de positividad de hemocultivos en pacientes pediátricos de 0 a 1 años y de 1 a 15 años, tuvieron una mediana de 11,2 horas y 12,6 horas, respectivamente (23). Este tiempo de positividad, es inferior a lo observado en nuestro estudio, donde la mayoría de pacientes fueron adultos, hallazgos significativos que sugerimos tomar en cuenta para la realización de próximos estudios.

Se han evaluado algunos marcadores inflamatorios para predecir verdaderas bacteriemias en hemocultivos positivos. De ellos, la procalcitonina presentó el mejor desempeño con un AUC ROC de 0,79, sensibilidad de 76% y especificidad

de 69%, teniendo un punto de corte de 0,5 ng/ml (33). Seguido por la proteína C reactiva, con un AUC ROC de 0,64 y sensibilidad de 87% a un punto de corte de 9 mg/l; y la leucocitosis $>12\ 000/\text{mm}^3$ con un AUC ROC de 0,69, y una sensibilidad de 65,5% (34). Por lo tanto, en comparación con estos marcadores inflamatorios, el tiempo de positividad de los hemocultivos observado en nuestro estudio (AUC ROC de 0,74, sensibilidad de 85% y especificidad de 63%) podría ser un mejor predictor de verdaderas bacteriemias que la proteína C reactiva y la leucocitosis, pero semejante a la procalcitonina.

LIMITACIONES

Este estudio tiene ciertas limitaciones. La principal fue la naturaleza retrospectiva del estudio, ya que no permitió determinar otras variables como severidad del cuadro, foco infeccioso, antibióticos recibidos y desenlace, además de variables que podrían ser extraídas al tener información de los pacientes a los que se les toma la muestra para hemocultivos, como la presencia comorbilidades o el estado inmunitario. Tampoco fue posible cuantificar por peso el volumen de sangre inoculado en los frascos de hemocultivo y cuanto fue inoculado, el tiempo que pasó entre la extracción de la sangre y la inoculación, además del tipo de antibiótico, dosis y tiempo de tratamiento, lo cual puede afectar su desempeño. Otra limitación fue que aproximadamente 3434 muestras no presentaron información con respecto a la variable “fiebre al momento de toma de hemocultivo” y es posible que un gran porcentaje de estos hayan presentado fiebre o no, lo cual podría afectar los resultados. De la misma forma, no hay información para la mayoría de la población con respecto a la toma de antibióticos antes del hemocultivo lo cual podría afectar en gran medida los resultados. Finalmente, todos los hemocultivos fueron analizados con el equipo BacT Alert y estos hallazgos no deben ser extrapolados a otros equipos automatizados.

V. CONCLUSIONES

- Se demostró que los tiempos de positividad de hemocultivos pueden predecir verdaderas bacteriemias de contaminantes cuando el tiempo de positividad es superior a 16,5 horas.
- Asimismo, el tiempo de positividad demostró ser útil para predecir bacteriemias por *Candida* y *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Conocer la utilidad diagnóstica de este método ayudaría al personal de salud a tomar mejores decisiones respecto al tratamiento del paciente y evitar costos hospitalarios innecesarios.

VI. REFERENCIAS

1. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:501–9. doi:10.1111/1469-0691.12195.
2. Hernández García OL, Rodríguez Venegas ED la C, Ávila Cabrerías JA, Vitón Castillo AA, Blanco Rojas AL, Hernández García OL, et al. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con bacteriemia ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. febrero de 2021;25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942021000100006.
3. Alonso-Menchén D, Muñoz P, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Latorre L, Bouza E. Unresolved issues in the epidemiology and diagnosis of bacteremia: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter* 2022;35:519–37. doi: 10.37201/req/066.2022.
4. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares [Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2017 [citado el jueves 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia62.pdf>.
5. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:788–802. doi: 10.1128/CMR.00062-05.
6. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2264. doi: 10.1097/MD.0000000000002264.
7. Gunvanti R, Lakshmi JT, Ariyanachi K, Saranya M, Kamalakar S, Sakthivadivel V, et al. Blood Culture Contamination Rate as a Quality Indicator – a Prospective Observational Study. *Maedica (Bucur)*. junio de 2022;17(2):311–6. doi: 10.26574/maedica.2022.17.2.311.
8. Spoorenberg V, Prins JM, Opmeer BC, de Reijke TM, Hulscher MEJL, Geerlings SE. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O476-479. doi: 10.1111/1469-0691.12491.
9. Dubourg G, Lamy B, Ruimy R. Rapid phenotypic methods to improve the diagnosis of bacterial bloodstream infections: meeting the challenge to reduce the time to result. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:935–43. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.031.
10. Murray PR, Masur H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012;40:3277–82. doi: 10.1097/CCM.0b013e318270e771.
11. Pardinás-Llargo MJ, Alarcón-Sotelo A, Ramírez-Angulo C, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene EJ, Pardinás-Llargo MJ, et al. Probabilidad de éxito de obtener un hemocultivo positivo. *Medicina interna de México* 2017;33:28–40. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100028.
12. Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship. *Clin Microbiol Rev*

- 2018;31:e00095-17. doi: 10.1128/CMR.00095-17.
13. Ruiz-Giardín JM, Martín-Díaz RM, Jaqueti-Aroca J, Garcia-Arata I, San Martín-López JV, Sáiz-Sánchez Buitrago M. Diagnosis of bacteraemia and growth times. *International Journal of Infectious Diseases* 2015;41:6–10. doi: 10.1016/j.ijid.2015.10.008.
 14. Piersimoni C, Scarparo C, Callegaro A, Tosi CP, Nista D, Bornigia S, et al. Comparison of MB/BacT ALERT 3D System with Radiometric BACTEC System and Löwenstein-Jensen Medium for Recovery and Identification of Mycobacteria from Clinical Specimens: a Multicenter Study. *J Clin Microbiol*. febrero de 2001;39(2):651-7.
 15. Martínez-Romero MR, Sardiña-Aragón M, García-León G, Mederos-Cuervo L, Vega-Riverón B, Díaz-Rodríguez R. Evaluación del sistema automatizado BacT ALERT 3D para el aislamiento de micobacterias en el LNRTB-IPK. *NCT Neumol Cir Tórax*. 2012;71(4):333-8.
 16. Morioka S, Ichikawa M, Mori K, Kurai H. Coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in cancer patients. Time to positive culture can distinguish bacteraemia from contamination. *Infect Dis (Lond)* 2018;50:660–5. doi: 10.1080/23744235.2018.1451917.
 17. Rogers MS, Oppenheim BA. The use of continuous monitoring blood culture systems in the diagnosis of catheter related sepsis. *J Clin Pathol* 1998;51:635–7. doi: 10.1136/jcp.51.8.635.
 18. Mukhopadhyay S, Briker SM, Flannery DD, Dhudasia MB, Coggins SA, Woodford E, et al. Time to positivity of blood cultures in neonatal late-onset bacteraemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2022;107:583–8. doi:10.1136/archdischild-2021-323416.
 19. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Trikha G, Rand KH, Ramphal R. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. *Ann Pharmacother* 2014;48:33–40. doi: 10.1177/1060028013511229.
 20. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:447–53. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.026.
 21. Liao C-H, Lai C-C, Hsu M-S, Huang Y-T, Chu F-Y, Hsu H-S, et al. Correlation between time to positivity of blood cultures with clinical presentation and outcomes in patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1119–25. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02720.x.
 22. Lefebvre CE, Renaud C, Chartrand C. Time to Positivity of Blood Cultures in Infants 0 to 90 Days Old Presenting to the Emergency Department: Is 36 Hours Enough? *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6:28–32. doi: 10.1093/jpids/piv078.
 23. Sato H, Nakao A, Sato K, Otomo Y, Niijima S, Shimizu T. Comparison of time to positivity of pediatric blood cultures obtained within the first year of life and in later years. *J Infect Chemother* 2020;26:813–7. doi: 10.1016/j.jiac.2020.03.014.
 24. Dierig A, Berger C, Agyeman PKA, Bernhard-Stirnemann S, Giannoni E, Stocker M, et al. Time-to-Positivity of Blood Cultures in Children With Sepsis. *Front Pediatr* 2018;6:222. doi: 10.3389/fped.2018.00222.
 25. MacBrayne CE, Williams MC, Prinzi A, Pearce K, Lamb D, Parker SK. Time to Blood Culture Positivity by Pathogen and Primary Service. *Hospital Pediatrics* 2021;11:953–61. doi: 10.1542/hpeds.2021-005873.

26. Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, Burnham CA. Evaluation of Optimal Blood Culture Incubation Time To Maximize Clinically Relevant Results from a Contemporary Blood Culture Instrument and Media System. *J Clin Microbiol* 2021;59:e02459-20. doi: 10.1128/JCM.02459-20.
27. Lalezari A, Cohen M, Svinik O, Tel-Zur O, Sinvani S, Al-Dayem Y, et al. A simplified blood culture sampling protocol for reducing contamination and costs: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection* 2019;26. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.005.
28. Gander RM, Byrd L, DeCrescenzo M, Hirany S, Bowen M, Baughman J. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. *J Clin Microbiol* 2009;47:1021–4. doi: 10.1128/JCM.02162-08.
29. Doern GV, Brueggemann AB, Dunne WM, Jenkins SG, Halstead DC, McLaughlin JC. Four-day incubation period for blood culture bottles processed with the Difco ESP blood culture system. *J Clin Microbiol* 1997;35:1290–2. doi: 10.1128/jcm.35.5.1290-1292.1997.
30. Han XY, Truant AL. The detection of positive blood cultures by the AccuMed ESP-384 system: the clinical significance of three-day testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:1–6. doi:10.1016/s0732- 8893(98)00112-6.
31. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kapaskelis AM, Dimopoulos G. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future Microbiol* 2009;4:1103–9. doi:10.2217/fmb.09.84.
32. Gibb J, Wong DW. Antimicrobial Treatment Strategies for *Stenotrophomonas maltophilia*: A Focus on Novel Therapies. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:1226. doi:10.3390/antibiotics10101226. doi: 10.3390/antibiotics10101226.
33. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:474–81. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.026.
34. Zafar Iqbal-Mirza S, Serrano Romero de Ávila V, Estévez-González R, Rodríguez-González D, Heredero-Gálvez E, Julián-Jiménez A. Capacidad de la procalcitonina para diferenciar bacteriemia verdadera de los hemocultivos contaminados en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37:560–8. doi:10.1016/j.eimc.2019.01.012

ANEXOS



Universidad Privada de Tacna
Sin Fines de Lucro

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN-
FACSA

"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

CONSTANCIA

QUIEN SUSCRIBE COORDINADOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA, HACE CONSTAR:

Que, el bachiller: **Aracely Adelia Laque Ale** de la Escuela Profesional de **Medicina Humana**, ha presentado la Tesis titulada "**Performance de los tiempos de alerta de hemocultivos como predictores de verdaderas bacteriemias vs contaminantes**" asesorada por **Miguel Angel Hueda Zavaleta**, la cual presenta un **23%** de similitud, comprobada por el software Turnitin. Se adjunta el resultado de similitud generado por la aplicación.
Se expide la presente, para trámites del Título Profesional.

Tacna, 22 de febrero de 2024.

Med. Miguel Ángel Hueda Zavaleta
Coordinador de la Unidad de Investigación de la FACSA



"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

turnitin aracely laque

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.wjgnet.com Fuente de Internet	3%
2	www.frontiersin.org Fuente de Internet	2%
3	seq.es Fuente de Internet	2%
4	Hakan Erdem, Esra Kocoglu, Handan Ankarali, Rehab El-Sokkary et al. "Prospective analysis of febrile neutropenia patients with bacteraemia: the results of an international ID-IRI study", International Journal of Antimicrobial Agents, 2023 Publicación	1%
5	pjcm.net Fuente de Internet	1%
6	Submitted to University of Bristol Trabajo del estudiante	1%
7	Kordo Saeed, Juan González del Castillo, Craig Backous, Sabine Drevet et al. "Hot topics on	1%