

**RELACIÓN NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN BACTERIEMIA EN PACIENTES
ADULTOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE URGENCIAS EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN EN EL PERIODO
DE JUNIO A DICIEMBRE DE 2016.**



CAMILO ALFONSO VALLEJO CASTILLO

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
POPAYÁN
2017**

RELACIÓN NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN BACTERIEMIA EN PACIENTES ADULTOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE URGENCIAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN EN EL PERIODO DE JUNIO A DICIEMBRE DE 2016.



CAMILO ALFONSO VALLEJO CASTILLO

Proyecto presentado como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna

TUTOR CIENTÍFICO:

**DR. HECTOR FABIO LONDOÑO
MD. INTERNISTA - INTENSIVISTA**

TUTOR METODOLÓGICO:

**DR. HERNANDO VARGAS URICOECHEA
MD. INTERNISTA- ENDOCRINOLOGO
MSc EPIDEMIOLOGIA - PhD(c) CIENCIAS BIOMEDICAS**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
POPAYÁN
2017**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Dr. Héctor Fabio Londoño
Tutor Científico

Dr. Hernando Vargas Uricoechea
Tutor Metodológico

Popayán, Junio de 2017

A mi sobrino Samuel.

CONTENIDO

1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Objetivos	8
4.1 Objetivo general	8
4.2 Objetivos específicos	9
5. Hipótesis	10
5.1 Hipótesis nula	10
5.2 Hipótesis alterna	10
6. Metodología	11
6.1 Diseño del estudio	11
6.2 Población	12
6.3 Criterios de inclusión	13
6.4 Criterios de exclusión	13
6.5 Determinación del tamaño de la muestra	14
6.6 Operacionalización de variables	14
7. Recolección de la información	15
7.1 Fuente de información	15
7.2 Ruta de recolección de información	16
7.3 Instrumento de recolección de datos	17
8. Plan de análisis de datos	18
8.1 Cruce de variables	19
9. Consideraciones éticas	21
9.1 Principios fundamentales éticos en este estudio	21
10. Resultado principal: Producto principal del trabajo (Artículo original)	25
11. Discusión	48
12. Conclusiones y recomendaciones futuras	50
Referencias	

LISTADO DE ANEXOS

Anexo A. Operacionalización de Variables

Anexo B. Instrumento de recolección de datos

Anexo C. Aval de Ética medica

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar la validez diagnóstica de los valores elevados de la relación neutrófilos-linfocitos (RNL) en pacientes con bacteriemia que ingresan a Urgencias.

Material y Métodos: Retrospectivamente se incluyeron 104 pacientes de los cuales 23 cumplieron criterios de exclusión, obteniendo la muestra de 83 pacientes y se compararon con pacientes con hemocultivos negativos en relación 1:1. Se construyó la curva de la característica operativa del receptor (ROC), así también se determinaron la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidades para las variables de Valor Absoluto de Leucocitos (VAL), Valor Absoluto de Neutrófilos (VAN), PCR y RNL.

Resultados: Los únicos marcadores de infección con Área bajo la curva (ABC) > 0,7 fueron la PCR y la RNL. Siendo para la RNL en bacteriemia el punto de corte de 13,2 con una ABC de 0,71 con sensibilidad del 63% y especificidad del 71,6%. Así mismo para la PCR en bacteriemia se encontró un punto de corte de 17,1 con una ABC de 0,73 con sensibilidad del 66% y especificidad del 74,7%. En el grupo de bacteriemia se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable edad con una media en este grupo de $68 \pm 17,1$ vs $58 \pm 21,1$ en el grupo sin bacteriemia ($p=0,001$); además en el promedio de pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73m² en el grupo con bacteriemia (69,1%) al compararse en el grupo sin bacteriemia (46,9%) con un valor de $p=0,0042$

Conclusiones: Los valores elevados de la RNL en pacientes que ingresan a urgencias, es un buen predictor y de fácil acceso en bacteriemia.

Palabras clave: relación neutrófilos-linfocitos, bacteriemia, curva de la característica operativa del receptor, urgencias.

2. ABSTRACT

Objective: To determine the diagnostic validity of neutrophil-lymphocyte ratio (RNL) in patients with bacteraemia in the Emergency Department.

Material and Methods: We retrospectively included 104 patients, of whom 23 met exclusion criteria, obtaining a sample of 83 patients and comparing them with patients with negative blood cultures in a 1: 1 ratio. The receiver operating characteristic curve (ROC) was constructed, as well as sensitivity, specificity, predictive values and odds ratios were determined for white cell count (WCC), Neutrophil Count(NC), PCR And RNL.

Results: The only infection markers with Area under the curve (AUC)> 0.7 were PCR and RNL. For RNL in bacteraemia, the cutoff point was 13.2 with an AUC of 0.71 with sensitivity of 63% and specificity of 71.6%. Also for the PCR in bacteremia a cut-off point of 17.1 was found with an ABC of 0.73 with sensitivity of 66% and specificity of 74.7%. In the bacteraemia group we found a statistically significant difference in the variable age with a mean in this group of 68 ± 17.1 vs 58 ± 21.1 in the group without bacteraemia ($p=0,001$); In the patients with GFR <60 ml / min / 1.73m² in the group with bacteremia (69.1%) when compared in the group without bacteremia (46.9%) with a value of $p = 0.0042$

Conclusions: Elevated RNL values in patients in the Emergency Department are a good predictor and easily accessible in bacteraemia.

Keywords: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Bacteraemia, The receiver operating characteristic curve, Emergency Department

3. INTRODUCCION

La bacteriemia y en su consecuencia el shock séptico son entidades frecuentes en la práctica clínica, es una de las principales causas de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo y este espectro clínico es asociado con pobre pronóstico, se estima que la mortalidad oscila entre el 25 a 50%. Esto ha impulsado múltiples estrategias para hacer frente a este grave problema, como por ejemplo la campaña sobreviviendo a la sepsis, la cual convoca periódicamente un panel mundial de expertos para dar directrices claras para el manejo de estos pacientes(1-4). El estándar de oro para el diagnóstico de la bacteriemia son los hemocultivos, sin embargo las principales limitantes de ésta prueba son el tiempo prolongado que requiere y la baja tasa de positividad(5), elemento que juega en contra de las posibilidades de sobrevivida de muchos pacientes, en especial los gravemente enfermos (4).

En ese sentido se ha buscado a lo largo del tiempo un marcador clínico o paraclínico, que sea lo suficientemente sensible y específico, para establecer que pacientes que cursen con bacteriemia y sepsis grave se favorezcan de un diagnóstico rápido y un inicio oportuno de la terapia antibiótica, mejorando los resultados clínicos; concomitantemente con un uso racional de los recursos en salud(4, 6). Existen distintos marcadores con diferentes bondades y limitaciones que han sido estudiados y reportados en la literatura, sin embargo son pocos los de utilidad clínica(2, 7). La proteína C reactiva es quizá uno de los más utilizados en el día a día, sin embargo su capacidad para predecir bacteriemia es algo que no está muy claro; la procalcitonina es otro marcador popular, pero menos utilizado y disponible, de quien su asociación con bacteriemia y choque séptico presente una utilidad clara como lo demuestra el metaanálisis de Wacker et al (8), aunque presenta desventaja desde el punto de la costo-efectividad con otros marcadores de infección bacteriana(9). En el año 2001 Zahorec et al identificó la relación neutrófilos linfocitos como un marcador de inflamación en pacientes críticos, sobre el cual se ha venido estudiando desde entonces y su uso es cada vez más extendido en distintas entidades clínicas, incluidos los pacientes con patología infecciosa(10).

La respuesta inflamatoria sistémica en el paciente séptico se corresponde con una disminución en la apoptosis de los neutrófilos con la consecuente neutrofilia –clave en la inmunidad innata a la infección- relacionado con daño tisular; así mismo hay un aumento en la apoptosis de los linfocitos, aspecto que se relaciona con supresión del sistema inmune y disfunción orgánica múltiple, inducida de por la familia del Factor de Necrosis tumoral Alfa(4, 11).

Terradas en Barcelona – España, con una cohorte retrospectiva entre 2004 y 2009 con un total de 2311 pacientes con bacteriemia, encontrando como resultado el principal factor de riesgo independiente fue persistencia de recuento bajo de Eosinofilos (45/uL) con un HR =4.2 e intervalo de confianza entre 2.66-6.62. La RNL con punto de corte >7 un HR=2.74 e intervalo de confianza entre 2.01-3.74. Siendo estos dos valores obtenidos del hemograma factores de riesgo más importantes que las variables sociodemográficas estudiadas (12).

Loonen en Hertogenbosch – Holanda, en un estudio retrospectivo tipo serie de casos en el año 2014, con 125 pacientes con diagnóstico de Sepsis a los cuales se les realizo hemocultivos, con determinación por Reacción en Cadena de la Polimerasa tipo Multiplex de 21 agentes etiológicos bacterianos y micóticos. Siendo solo 20 cultivos positivos (16%). En los resultados se encontró que solo dos variables eran estadísticamente significativas para diferenciar bacteriemia entre los pacientes con Sepsis siendo estos la Procalcitonina con valor de $p < 0.001$ entre los pacientes con y sin hemocultivos positivos (11.1 +/- 25.2 versus 2.0 +/-10.3 ng/mL). La RNL siendo significativamente diferente entre los dos grupos, con un valor de media de 23 +/- 15 en pacientes con cultivos positivos. En el grupo de cultivos negativos con media de 12.2 +/-9.1 ($p < 0.001$), siendo así el Área Bajo la Curva para de 0.77 y para el grupo de procalcitonina de 0.8, se concluye en el trabajo que la RNL es una medida económica y rápida de realizar que puede ser de utilidad para determinar bacteriemia (13).

Yong Xia en Guangdong – República de China, en un estudio retrospectivo en los cuales estudio 22 pacientes con bacteriemia y 118 sin bacteriemia en el periodo de mayo a julio del 2009. Realizando medición de marcadores de infección, encontrando en el análisis de los datos que la RNL con punto de corte óptimo de 11.34 valores para el Área Bajo la Curva de 0.67 (intervalo de confianza entre 0.55-0.81) con sensibilidad de 40,1%, especificidad de 93.2%, cociente de probabilidad positivo de 0.63 y cociente de probabilidad negativo de 6.03. Determinando así que la RNL es significativamente asociada con bacteriemia (9).

Gurol en Sakaraya – Turkia, en un estudio retrospectivo de 1468 pacientes con sospecha de Sepsis y Bacteriemia. Agrupando a los pacientes según los valores de procalcitonina de acuerdo a los siguientes criterios: niveles <0.05 ng/ml (grupo sano), 0.05–0.5 ng/ml (grupo de infección local), 0.5–2 ng/ml (grupo de infección sistémica), 2–10 ng/ml (grupo de sepsis), y >10 ng/ml (grupo de choque séptico). En el análisis de los datos se relacionan directamente con los niveles de la RNL obteniendo como punto de corte <5 para descartar procesos infecciosos bacterianos en estos pacientes (14).

Berens-Riha en Múnich – Alemania, en un estudio del tipo casos y controles entre el 2000 y 2010 con una población de estudio de 210 pacientes con diagnóstico de malaria y 210 controles. Se encontró una correlación positiva entre la densidad parasitaria y la RNL además del conteo absoluto de neutrófilos. Se describe además la Relación Monocitos Linfocitos (RML). Los resultados de este estudio fueron medidos en el rendimiento del Área Bajo la Curva siendo esta para la RNL de 0.78 y para la RML de 0,69. El punto de corte para la RNL fue de 3,2(15).

Naess en Bergen – Noruega, entre los años 2001 y 2004 en 299 pacientes hospitalizados con el diagnóstico inicial de Fiebre, y el posterior seguimiento hacia un diagnóstico definitivo etiológico con confirmación microbiológica, encontró que la RNL tenía mayores valores en los pacientes con infecciones bacterianas que en las infecciones virales, correlacionándose de forma directamente proporcional con los valores de Proteína C Reactiva y recuento absoluto de neutrófilos, linfocitos y monocitos(16).

Jager en Holanda, en el año 2010 en 184 pacientes que ingresaban a urgencias con sepsis con y sin bacteriemia en relación 1:1, determino que la RNL presentaba mayor rendimiento en el área bajo la curva siendo los valores de 0.73 (Intervalo de confianza: 0.66 a 0.80) comparativamente con la Proteína C Reactiva y el conteo absoluto de neutrófilos o leucocitos. Siendo por lo tanto en este estudio la RNL un mejor predictor de bacteriemia que los parámetros usualmente utilizados (17).

Holub en Praga – Republica Checa, en el año 2011 con 45 pacientes con infecciones bacterianas, 24 con infecciones virales y 18 individuos sanos con diagnóstico confirmado microbiológicamente, determinando las medianas para la RNL de 11.73, 2.86 y 1.86 respectivamente. Obteniendo un punto de corte de 6,2 para la RNL con especificidad y sensibilidad de 91% y 96% para las infecciones bacterianas (18).

Sørensen en Odense – Dinamarca, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica moderada a muy severa de forma prospectiva desde el año 2001 hasta el 2011 realizando con un periodo de enrolamiento desde el 2001 hasta el 2004 con 386 pacientes, tomando la muestra sanguínea en el momento de participar en el estudio, se determinarían niveles de Calprotectina y la proteína YKL-40 además de medirse la RNL. Encontrando que la Linfopenia, la RNL, los niveles de Calprotectina fueron significativamente asociados a mayor mortalidad (19).

Wolfswinkel en Rotterdam – Holanda, en pacientes con diagnóstico de malaria entre los años 1999 y 2012 con una población de 440 pacientes, con media de la RNL fue de 3.2 siendo mayor para los que presentaban malaria severa presentando una sensibilidad del 77% y baja especificidad del 44%. Comparativamente con la Proteína C Reactiva la RNL y la Linfopenia tienen adecuados valores predictivos negativos (20).

Kocyt en Turquía, en el año 2012 con una población de 105 pacientes en Enfermedad Renal Crónica estadio 4, que se deterioró su función renal hasta el inicio de la diálisis en 2 grupos según la Relación Neutrófilos Linfocitos(RNL) de base, entre los que tenían $RNL \geq 3$ y $RNL < 3$. Determinando que la una sensibilidad y especificidad del 79% y 60% respectivamente para determinar rápida progresión a requerimiento de diálisis (21).

Según lo revisado en la Literatura dentro del diagnóstico de la Sepsis y la Bacteriemia es altamente relevante el diagnóstico precoz y eficaz, para determinar el inicio de antibioticoterapia oportuna, disminuyendo así la mortalidad y las complicaciones subsecuentes de este síndrome infeccioso. En el contexto de nuestros países en vía de desarrollo, se requiere de un método diagnóstico precoz, efectivo, de bajo costo y con validez adecuada.

Para el siguiente estudio se plantea la siguiente pregunta: Cuál es la validez diagnóstica de los valores elevados de la relación Neutrófilos-Linfocitos en Bacteriemia de pacientes que ingresan a Urgencias del Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo de tiempo de Junio a diciembre de 2016.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la validez diagnóstica entre valores elevados de la relación neutrófilos-linfocitos en pacientes con bacteriemia que ingresan a Urgencias del Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo de tiempo de Junio a diciembre de 2016.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar socio- demográficamente a la población que consulta con diagnóstico inicial de sepsis grave y bacteriemia
- Determinar sensibilidad de la RNL
- Determinar especificidad de la RNL
- Determinar valores predictivos de la RNL
- Determinar los Cocientes de probabilidades de la RNL
- Determinar el área bajo la curva de la RNL
- Determinar los gérmenes causales de bacteriemia durante el periodo del estudio de investigación

5. HIPÓTESIS

5.1 HIPÓTESIS NULA

Los valores elevados de la relación Neutrófilos-Linfocitos en pacientes con Bacteriemia no tienen Validez diagnóstica en Bacteriemia.

5.2 HIPÓTESIS ALTERNA

Los valores elevados de la relación Neutrófilos-Linfocitos en pacientes con Bacteriemia si tiene Validez Diagnostica en Bacteriemia.

6. METODOLOGÍA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Cuantitativa.

TIPO DE DISEÑO

Estudio epidemiológico Observacional, de precisión Diagnóstica. Que analiza la validez diagnóstica entre los valores elevados de la relación Neutrófilos-Linfocitos y Bacteriemia.

TEMPORALIDAD

En la población estudiada se aplicará un diseño retrospectivo.

6.2 POBLACIÓN

Pacientes admitidos a el Hospital san José de 3er nivel en la ciudad de Popayán con sospecha de bacteriemia con hemocultivos positivos durante el periodo comprendido entre el periodo de junio a diciembre de 2016.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1)** Mayores de 18 años de edad.
- 2)** Pacientes admitidos al Hospital San José de 3er nivel en la ciudad de Popayán con sospecha de Bacteriemia.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1)** Pacientes con patologías hematológicas (neoplasias hematológicas adquiridas, neutrofilia congénita -síndrome de Down-).
- 2)** Pacientes con neoplasias no hematológicas (tumores secretores de citoquinas).
- 3)** Pacientes con paraclínicos incompletos.
- 4)** Pacientes con infección por HIV.
- 5)** Pacientes quienes reciben corticoides o quimioterapia
- 6)** Hemocultivos considerados como contaminados

6.5 DETERMINACION DE LA MUESTRA

A) Tamaño de muestra:

A.1) Censo.

B) Tipo de muestreo:

B.1) No probabilístico y por conveniencia.

6.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Ver Anexo A.

7.RECOLECCION DE LA INFORMACION

Encuesta diseñada por los investigadores con base en los estudios revisados para el proyecto.

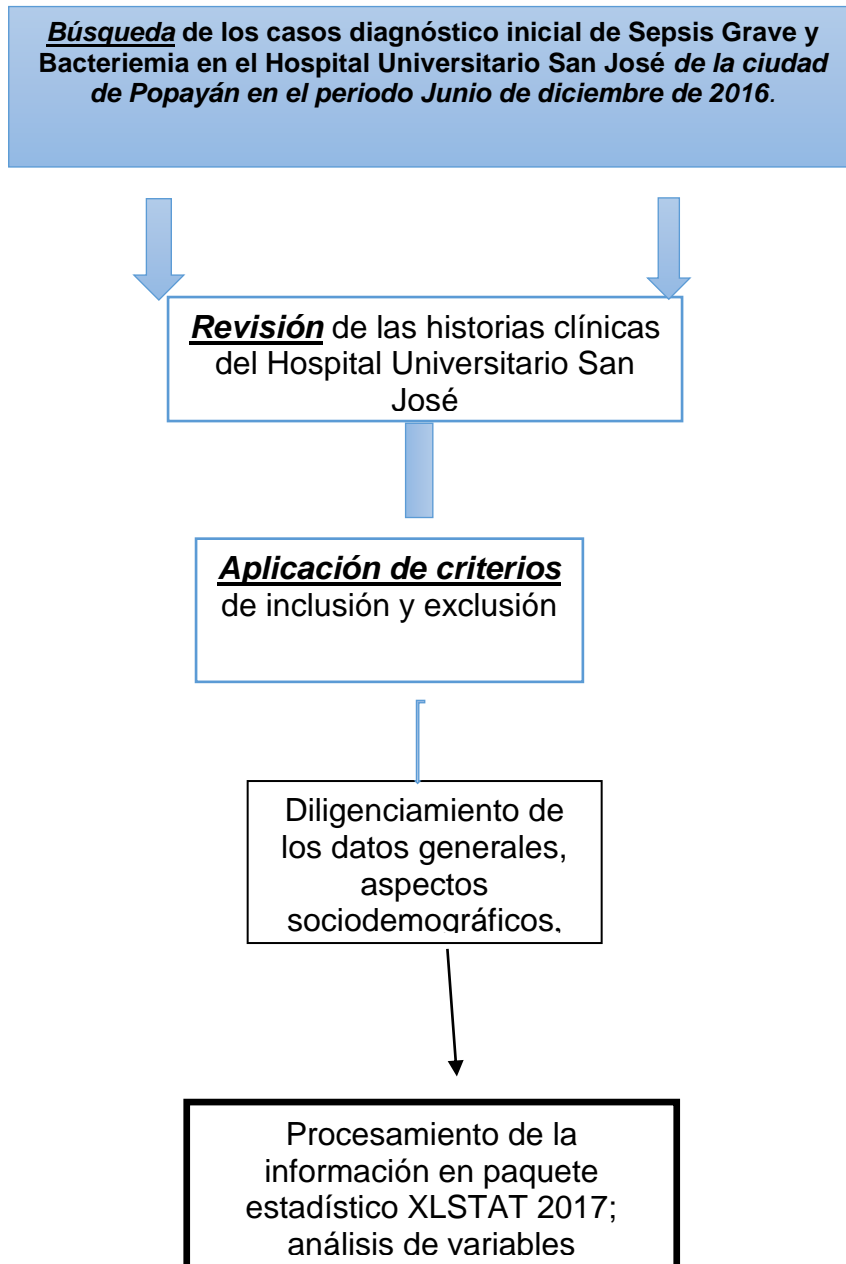
10.1 FUENTE DE INFORMACION

Se obtendrá la información de la siguiente forma:

- ✓ **Población en estudio:** fuente secundaria: historia clínica.

La estandarización se hará con el instructivo por parte del investigador

7.2 RUTA DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN.



7.3 INSTRUMENTO

Ver Anexo B.

8. PLAN DE ANALISIS DE DATOS

El análisis de los datos fue desarrollado usando el software estadístico XLSTAT 2017. Las variables continuas se expresaron mediante la media \pm DE (Desviación Estándar) y las variables categóricas se describieron como frecuencia (porcentaje). Se utilizaron las pruebas t de Student para comparar los datos continuos y los datos categóricos se compararon utilizando prueba de χ^2 de Pearson, en ambos casos el valor de $p < 0,05$ se consideró para mostrar diferencia estadísticamente significativa entre las variables. Se construyó la curva de la característica operativa del receptor (ROC) con la fórmula de Clopper-Pearson para un intervalo de Confianza del 95% para las variables de VAL, VAN, PCR y RNL comparadas con el grupo con hemocultivos negativos(sin bacteriemia). Y también se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y razones de probabilidades para las últimas variables nombradas. Los valores óptimos del punto corte en la curva ROC se calcularon utilizando un paso de optimización común que maximizó el índice de Youden(22,23)

8.1 CRUCE DE VARIABLES

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS	Edad
	Sexo
	Raza
	Ocupación
	Enfermedad renal crónica
	Hipertensión arterial
	Diabetes mellitus
	Falla cardiaca
	EPOC
VARIABLES CLINICAS	Presión arterial diastólica
	Presión arterial sistólica
	Presión arterial media
	Frecuencia cardiaca
	Frecuencia respiratoria
	Temperatura
	Saturación de oxígeno
	Estancia en uci
	Muerte
VARIABLES PARACLINICAS	Recuento Absoluto de Leucocitos
	Relación Neutrófilos-linfocitos
	Recuento Absoluto de Neutrófilos
	Recuento Absoluto de Linfocitos
	Recuento Absoluto de Monocitos
	Recuento Absoluto de Plaquetas
	Recuento Absoluto de Eosinofilos
	PCR
	Creatinina
Nitrógeno Ureico	

	Lactato
	Albumina
	Bacteriemia
	Germen aislado

Estancia en uci
Muerte
Recuento Absoluto de Leucocitos
Relación Neutrófilos-linfocitos
Recuento Absoluto de Neutrófilos
Recuento Absoluto de Linfocitos
Recuento Absoluto de Monocitos
Recuento Absoluto de Plaquetas
Recuento Absoluto de Eosinofilos
PCR
Creatinina
Nitrógeno Ureico
Lactato
Albumina
Bacteriemia
Germen aislado

9. CONSIDERACIONES ETICAS

9.1 PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DEL ESTUDIO

IDONEIDAD DEL PROYECTO

NORMATIVIDAD

El desarrollo del trabajo se regirá a la normatividad nacional e internacional de la investigación como sigue:

→ *A nivel internacional:*

- Código de Núremberg, que recoge principalmente el concepto de la necesidad del consentimiento voluntario del sujeto humano, en lo que tiene que ver con los experimentos que los afecten y da paso a una visión de autonomía y respeto por los derechos de quien funge como paciente o como objeto de estudio.
- Declaración de Helsinki, donde se dan recomendaciones a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos.
- Informe Belmont, que explica los principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación, siendo los tres principios fundamentales el respeto, beneficencia y justicia.
- Convenio Universal de los Derechos Humanos y la Biomedicina, que habla en su artículo uno del objeto y la finalidad: “Las partes en el presente convenio protegerán al ser humano en su dignidad y su identidad y garantizarán a toda persona sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respeto a las aplicaciones de la biología y la medicina”. En su artículo 5 de la regla general: “Una intervención en el ámbito de la sanidad sólo podrá efectuarse después de que la persona afectada haya dado su libre e inequívoco consentimiento”.

→A nivel nacional:

- Constitución Nacional, el artículo 1 que habla de la dignidad humana, el 15 que retoma el tema de la intimidad, el 16 que se refiere al libre desarrollo de la personalidad, el 18 y 19 atienden a la libertad de conciencia de convicciones y creencias religiosas, el artículo 20 que esboza la garantía de recibir información veraz e imparcial y el artículo 44 que se dirige a los derechos fundamentales de los niños. Los cuales generan un ámbito normativo favorable para la reivindicación de los derechos del paciente y por supuesto de las personas que son sujetos de investigaciones científicas.
- Código Civil Colombiano, dado que en el tema de las obligaciones adquiridas en el marco de los actos médicos y en las investigaciones, se deben acudir frecuentemente a normas del derecho civil que regulen la voluntad de los participantes, los contratos y demás aspectos importantes en este entorno se referencian las normas más relevantes al respecto. Artículo 1494: Fuente de las obligaciones. Artículo 1495: Definición de contrato o de convención. Artículo 1502: Requisitos para obligarse (1. Que sea legalmente capaz. 2. Que consienta en dicho acto o declaración y su consentimiento no adolezca de vicio. 3. Que recaiga sobre un objeto lícito. 4. Que tenga una causa lícita.) Artículo 1503: Presunción de capacidad. Artículo 1508: Vicios del consentimiento (Error, fuerza y dolo). Artículo 1513: Fuerza.
- Código de Ética de la Medicina, se ha establecido básicamente en los artículos 15 y 16 del código de ética mencionado cuyos términos se reafirman en los artículos 10, 11 y 12 del decreto 3380 de 1981, el cual al igual que la resolución 7011 del 30 de junio de 1982 artículo 34 del Ministerio de Salud disponen que el médico dejará constancia en la historia clínica del hecho de la advertencia del riesgo previsto o de la imposibilidad de hacerla.
- La resolución 13437 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud en su artículo 8, enaltece el derecho a que se le respete al paciente la voluntad de participar o no en investigaciones realizadas por personal científicamente calificado siempre y cuando se haya enterado acerca de los objetivos, métodos, posibles beneficios, riesgos previsibles e incomodidades que el proceso investigativo pueda implicar.

- Resolución 008430 del Ministerio de Salud, establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
- Resolución 13237 de 1991 del Ministerio de Salud obliga a los Hospitales a que existan Comités de Ética y contiene los denominados Derechos del Paciente.

PRINCIPIOS

El desarrollo del trabajo de investigación se regirá por los siguientes principios:

- **Autonomía:** Dando al paciente o su familiar responsable la opción de elegir de forma libre y voluntaria el participar o no en el estudio.
- **Beneficencia:** El estudio ha sido elaborado bajo las normas de la investigación científica para que sus resultados sean corroborables, replicables y tengan validez científica y es llevado a cabo por profesionales de la salud en con pericia en el manejo de la patología en estudio.
- **No maleficencia:** No se realizará intervención alguna sobre el paciente o su tratamiento que puedan afectar de manera negativa su evolución o desenlace.
- **Justicia:** Los resultados de la investigación se pondrán a disposición de la comunidad médica y científica pendiendo ser la base para implementar medidas tendientes a disminuir los desenlaces adversos y el mejor manejo de los pacientes con heridas cardiacas.

RIESGOS

El desarrollo del presente protocolo de investigación enviste bajo riesgo para los participantes al tratarse de un estudio observacional en el cual no se realizará intervenciones sobre los pacientes o su tratamiento y se limitará a recolectar la información de su historia clínica y documentos de medicina legal. El riesgo de manejo de la información es bajo pues esta se maneja de forma anónima mediante la asignación de un consecutivo numérico sin hacer uso de los datos de identificación de los pacientes para el análisis ni la publicación de resultados y dicha información será manejada y custodiada exclusivamente por el grupo de investigación y no se utilizará para fines fuera de los del presente estudio.

EFFECTOS ADVERSOS

No habrá efectos adversos pues no se realizará ninguna intervención sobre los sujetos a estudio.

CONFIDENCIALIDAD

No se utilizará los datos de identificación del paciente para el presente estudio, dentro del instrumento de recolección de información se incluirá un número de identificación asociado a la historia clínica o reporte de medicina legal con el único fin de tener una referencia de verificación de información pero este no se incluirá dentro del análisis de datos ni será publicado con los resultados. La información recolectada será de uso exclusivo para la presente investigación y no podrá ser usada con otros fines o en investigaciones diferentes y será resguardada por el grupo de investigación.

El estudio se realizó en consonancia con los principios de la declaración de Helsinki (1964) y enmiendas posteriores. Todos los documentos del estudio fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética Institucional en el acta de aprobación No 2. Ver Anexo C

10. RESULTADO PRINCIPAL

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

RELACIÓN NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS EN BACTERIEMIA EN PACIENTES ADULTOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE URGENCIAS.

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN BACTERAEMIA IN ADULT PATIENTS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT.

Fecha de envió: 08/06/17

Camilo Vallejo MD*, Héctor Fabio Londoño MD**, Dairo Vargas MD***, Andrés Felipe Solano MD****, Kelly Tavera MD*****, Luisa Maya MD*****

Correo electrónico autor principal Dr. Camilo Vallejo: vallejocastillo@gmail.com Celular: 3164166172

* Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

** Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Hospital Universitario San José, Unidad de Cuidados Intensivos, Popayán, Colombia.

*** Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia.

**** Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia.

***** Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia.

***** Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la validez diagnóstica de los valores elevados de la relación neutrófilos-linfocitos (RNL) en pacientes con bacteriemia que ingresan a Urgencias.

Material y Métodos: Retrospectivamente se incluyeron 104 pacientes de los cuales 23 cumplieron criterios de exclusión, obteniendo la muestra de 83 pacientes y se compararon con pacientes con hemocultivos negativos en relación 1:1. Se construyó la curva de la característica operativa del receptor (ROC), así también se determinaron la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidades para las variables de Valor Absoluto de Leucocitos (VAL), Valor Absoluto de Neutrófilos (VAN), PCR y RNL.

Resultados: Los únicos marcadores de infección con Área bajo la curva (ABC) > 0,7 fueron la PCR y la RNL. Siendo para la RNL en bacteriemia el punto de corte de 13,2 con una ABC de 0,71 con sensibilidad del 63% y especificidad del 71,6%. Así mismo para la PCR en bacteriemia se encontró un punto de corte de 17,1 con una ABC de 0,73 con sensibilidad del 66% y especificidad del 74,7%. En el grupo de bacteriemia se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable edad con una media en este grupo de $68 \pm 17,1$ vs $58 \pm 21,1$ en el grupo sin bacteriemia ($p=0,001$).

Además en el promedio de pacientes con TFG<60 ml/min/1.73m² en el grupo con bacteriemia (69,1%) al compararse en el grupo sin bacteriemia (46,9%) con un valor de p=0,0042.

Conclusiones: Los valores elevados de la RNL en pacientes que ingresan a urgencias, es un buen predictor y de fácil acceso en bacteriemia.

Palabras clave: relación neutrófilos-linfocitos, bacteriemia, curva de la característica operativa del receptor, urgencias.

SUMMARY

Objective: To determine the diagnostic validity of neutrophil-lymphocyte ratio (RNL) in patients with bacteraemia in the Emergency Department.

Material and Methods: We retrospectively included 104 patients, of whom 23 met exclusion criteria, obtaining a sample of 83 patients and comparing them with patients with negative blood cultures in a 1: 1 ratio. The receiver operating characteristic curve (ROC) was constructed, as well as sensitivity, specificity, predictive values and odds ratios were determined for white cell count (WCC), Neutrophil Count(NC), PCR And RNL.

Results: The only infection markers with Area under the curve (AUC) > 0.7 were PCR and RNL. For RNL in bacteraemia, the cutoff point was 13.2 with an AUC of 0.71 with sensitivity of 63% and specificity of 71.6%. Also for the PCR in bacteremia a cut-off point of 17.1 was found with an ABC of 0.73 with sensitivity of 66% and specificity of 74.7%. In the bacteraemia group we found a statistically significant difference in the variable age with a mean in this group of 68 ± 17.1 vs 58 ± 21.1 in the group without bacteraemia ($p=0,001$); In the patients with GFR <60 ml / min / 1.73m² in the group with bacteremia (69.1%) when compared in the group without bacteremia (46.9%) with a value of $p = 0.0042$

Conclusions: Elevated RNL values in patients in the Emergency Department are a good predictor and easily accessible in bacteraemia.

Keywords: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Bacteraemia, The receiver operating characteristic curve, Emergency Department.

Introducción

La bacteriemia y en su consecuencia el shock séptico son entidades frecuentes en la práctica clínica, es una de las principales causas de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo y este espectro clínico es asociado con pobre pronóstico, se estima que la mortalidad oscila entre el 25 a 50%. Esto ha impulsado múltiples estrategias para hacer frente a este grave problema, como por ejemplo la campaña sobreviviendo a la sepsis, la cual convoca periódicamente un panel mundial de expertos para dar directrices claras para el manejo de estos pacientes(1-4). El estándar de oro para el diagnóstico de la bacteriemia son los hemocultivos, sin embargo las principales limitantes de ésta prueba son el tiempo prolongado que requiere y la baja tasa de positividad(5), elemento que juega en contra de las posibilidades de sobrevivida de muchos pacientes, en especial los gravemente enfermos (4).

En ese sentido se ha buscado a lo largo del tiempo un marcador clínico o paraclínico, que sea lo suficientemente sensible y específico, para establecer que pacientes que cursen con bacteriemia y sepsis grave se favorezcan de un diagnóstico rápido y un inicio oportuno de la terapia antibiótica, mejorando los resultados clínicos; concomitantemente con un uso racional de los recursos en salud(4, 6).

Existen distintos marcadores con diferentes bondades y limitaciones que han sido estudiados y reportados en la literatura, sin embargo son pocos los de utilidad clínica(2, 7). La proteína C reactiva es quizá uno de los más utilizados en el día a día, sin embargo su capacidad para predecir bacteriemia es algo que no está muy claro; la procalcitonina es otro marcador popular, pero menos utilizado y disponible, de quien su asociación con bacteriemia y choque séptico presente una utilidad clara como lo demuestra el metaanálisis de Wacker et al (8), aunque presenta desventaja desde el punto de la costo-efectividad con otros marcadores de infección bacteriana(9). En el año 2001 Zahorec et al identificó la relación neutrófilos linfocitos como un marcador de inflamación en pacientes críticos, sobre el cual se ha venido estudiando desde entonces y su uso es cada vez más extendido en distintas entidades clínicas, incluidos los pacientes con patología infecciosa(10). La respuesta inflamatoria sistémica en el paciente séptico se corresponde con una disminución en la apoptosis de los neutrófilos con la consecuente neutrofilia –clave en la inmunidad innata a la infección- relacionado con daño tisular; así mismo hay un aumento en la apoptosis de los linfocitos, aspecto que se relaciona con supresión del sistema inmune y disfunción orgánica múltiple, inducida de por la familia del Factor de Necrosis tumoral Alfa(4, 11).

La relación neutrófilos-linfocitos (RNL) ha sido utilizada en distintos tipos de tumores malignos, enfermedad coronaria, patologías inflamatorias como apendicitis aguda y pancreatitis; sin embargo los últimos reportes en la literatura médica mundial se enfocan en el estudio de éste marcador inflamatorio como factor pronóstico de bacteriemia, dado su extrema facilidad, rapidez y costo-efectividad, sumado al buen rendimiento diagnóstico que nos puede ofrecer(4, 7, 9). No está de más recordar que la tasa de falsos positivos puede ser considerablemente alta, explicado por su utilidad y uso en diferentes entidades clínicas, por lo que la evaluación del paciente y el uso de otros marcadores concomitantemente nos puede revelar mejor la situación de nuestro paciente, disminuyendo de forma ostensible errores en el diagnóstico(7).

Xia et al en su estudio publicado en 2014 encontraron que la RNL tuvo muy buen rendimiento como factor pronóstico para el diagnóstico de bacteriemia, al igual que la procalcitonina, sin embargo, esta última resulta ser menos costo-efectiva y no está disponible siempre en los centros hospitalarios. Recomiendan incluir la RNL en la práctica clínica diaria por su facilidad de ejecución, de interpretación, rapidez y poco costosa(9).

Akilli et al en 2014 identificaron la RNL alta ($> 11,6$) como un factor pronóstico independiente de mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a los 6 meses; además se estableció que valores de ésta relación por encima del punto de corte se relacionaron con desarrollo de sepsis y disfunción orgánica múltiple, con una diferencia estadísticamente significativa(12).

En el presente año los últimos reportes sobre RNL nos muestran su utilidad como predictor de infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis, EPOC exacerbado y pacientes críticamente enfermos, demostrando el gran interés que despierta en la comunidad científica y su aplicabilidad clínica. (13-15)

En Latinoamérica y Colombia no se han hecho estudios para establecer la validez de la RNL como predictor de bacteriemia. En el presente estudio se pretende determinar la validez diagnóstica de los valores elevados de la relación neutrófilos-linfocitos en pacientes con bacteriemia que ingresan a Urgencias del Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo de Junio a Diciembre de 2016.

Material y Método

Se realizó un estudio analítico retrospectivo observacional de precisión diagnóstica (16, 17) en los pacientes con hemocultivos positivos para gérmenes patógenos en el servicio de urgencias del Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán

durante el periodo del 1 de junio de 2016 al 31 de diciembre de 2016. Los cuales se

compararon con los pacientes con sospecha de bacteriemia en el mismo periodo de tiempo con hemocultivos negativos en relación 1:1.

A todos los pacientes con sospecha de bacteriemia se les realizaron venopunción periférica separada utilizando el procedimiento estandarizado institucional de asepsia y antisepsia, recolectando un par de botellas de cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios, las cuales fueron transportadas a un laboratorio in situ donde fueron incubados en el equipo BacT/ALERT 3D (Biomérieux, Hazelwood, EE. UU.) A la temperatura de 37° hasta los 5 días.

Los parámetros de hematología fueron medidos en el equipo automatizado Coulter lh-500 (Beckman Coulter, Brea, EE. UU.), mientras la PCR y los otros valores de química sanguínea fueron determinados en el equipo UniCel DxC 600 Synchron de muestras clínicas (Beckman Coulter, Brea, EE. UU.).

Los datos demográficos básicos de los pacientes fueron tomados al ingreso de urgencias siendo registrados en una base de datos en EXCEL, al mismo tiempo que se registraron los valores obtenidos del hemograma inicial: Valor absoluto de Leucocitos (VAL), Valor absoluto de neutrófilos (VAN), Valor absoluto de linfocitos (VAI) y el cálculo de la Relación Neutrófilos Linfocitos(RNL).

Además de los valores obtenidos de la química sanguínea: Creatinina, Nitrógeno Ureico, Lactato y Albumina.

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes(9): 1) Pacientes menores de 18 años de edad; 2) Pacientes con patologías hematológicas (neoplasias hematológicas adquiridas, neutrofilia congénita -síndrome de Down-); 3) Pacientes con neoplasias no hematológicas; 4) Pacientes sin paraclínicos completos; 5) Pacientes con infección por VIH; 6) Pacientes quienes reciben corticoides o quimioterapia; 6) Pacientes con hemocultivos considerados como contaminados.

El estudio se realizó en consonancia con los principios de la declaración de Helsinki (1964) y enmiendas posteriores. Todos los documentos del estudio fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética Institucional, en el Acta de Aprobación No 2.

Análisis Estadístico

El análisis de los datos fue desarrollado usando el software estadístico XLSTAT 2017. Las variables continuas se expresaron mediante la media \pm DE (Desviación Estándar) y las variables categóricas se describieron como frecuencia (porcentaje).

Se utilizaron las pruebas t de Student para comparar los datos continuos y los datos categóricos se compararon utilizando prueba de ji al cuadrado de Pearson, en ambos casos el valor de $p < 0,05$ se consideró para mostrar diferencia estadísticamente significativa entre las variables. Se construyó la curva de la característica operativa del receptor (ROC) con la fórmula de Clopper-Pearson para un intervalo de Confianza del 95% para las variables de VAL, VAN, PCR y RNL comparadas con el grupo con hemocultivos negativos (sin bacteriemia), tomando como un valor de área bajo la curva (ABC) $>0,7$ para determinar una buena prueba diagnóstica. Y también se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y razones de probabilidades para las últimas variables nombradas. Los valores óptimos del punto corte en la curva ROC se calcularon utilizando un paso de optimización común que maximizó el índice de Youden(18).

Resultados

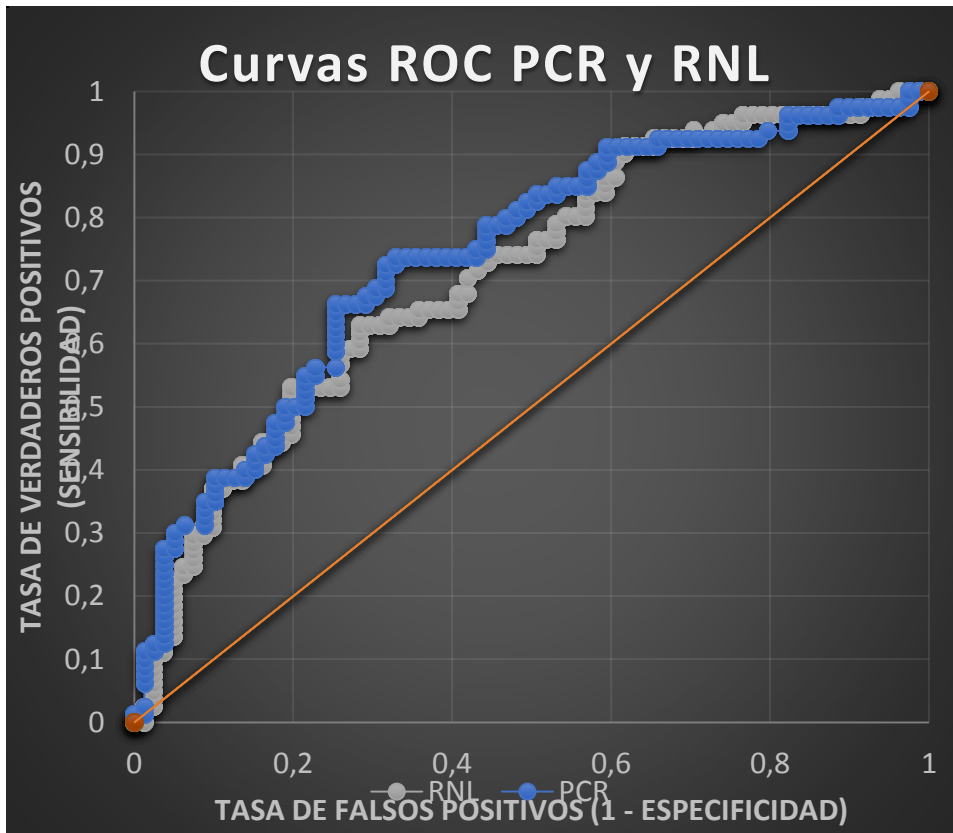
Un total de 104 pacientes tuvieron hemocultivos positivos. Después de la exclusión de 23 pacientes que cumplieron los criterios de exclusión, finalmente 81 pacientes con bacteriemia fueron comparados con 81 pacientes con hemocultivos negativos.

De los pacientes excluidos 2 pacientes fueron menores de 18 años, 3 pacientes con patologías hematológicas, 8 pacientes con neoplasias no hematológicas, 1 paciente sin paraclínicos completos, 2 pacientes con infección por VIH, 3 pacientes recibían corticoides o quimioterapia y 4 pacientes con hemocultivos considerados como contaminados.

Las características clínicas de los pacientes son descritas en la tabla 1. La edad media en el grupo con bacteriemia fue de $68 \pm 17,1$ años con el 59,3% de sexo masculino, comparada con el grupo sin bacteriemia la edad media fue de $58 \pm 21,1$ años con 60,5% de sexo masculino, siendo la diferencia de las medias entre los grupos estadísticamente significativa con un valor de $p=0,001$. Así también se encontró diferencias entre el porcentaje de pacientes que presentaban Tasa de Filtración Glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73 m² en el grupo con bacteriemia (69,1%) al compararse en el grupo sin bacteriemia (46,9%) con un valor de $p=0,0042$ considerándose estadísticamente significativo. Todos los pacientes con bacteriemia tuvieron hipoalbuminemia pero la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Los gérmenes Gram negativos predominaron entre los pacientes con bacteriemia, siendo la moda la *Escherichia coli* en 29 pacientes, y entre los gérmenes Gram positivos la moda fue el *Staphylococcus aureus* el cual se presentó en 17 pacientes.

Las tablas 2 y 3 resumen el análisis estadístico del objetivo principal. La distribución de las medias de todos los marcadores de infección tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con bacteriemia y el grupo sin bacteriemia ($p < 0,05$), como se observa en la tabla 2. Aunque cabe resaltar que tras la construcción de la curva ROC solo la RNL y la PCR tuvieron un área bajo la curva (ABC) $> 0,7$ (Grafica 1), como indicativo de una buena prueba diagnóstica siendo los siguientes valores obtenidos con un intervalo de confianza del 95% (IC-95%) para RNL de 0,713 (IC-95% = 0,6-0,79) y para PCR de 0,739 (IC-95% = 0,6-0,81). Siendo optimizado por el índice de youden el punto de corte para RNL de 13,2 y para PCR de 17,1 para Bacteriemia.



GRAFICA 1. Área bajo la curva (ABC) para RNL de 0,713 (IC-95% = 0,6-0,79) y para PCR de 0,739 (IC-95% = 0,6-0,81).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes en el grupo de bacteriemia y grupo control

	GRUPO BACTERIEMIA(n= 81)	GRUPO SIN BACTERIEMIA(n = 81)	VALOR p
EDAD(MEDIA ± DE)	68± 17,1	58 ± 21,1	p=0,001
FEMENINO	33(40,7)	32(39,5)	p=1
EPOC	20(24,7)	16(19,8)	p=0,5
DIABETES	25(30,9)	15(18,5)	p=0,06
TFG< 60 ml/min/1.73m²	56(69,1)	38(46,9)	p=0,0042
HTA	41(50,6)	40(49,4)	p=0,87
FALLA CARDIACA	17(21)	14(17)	p=0,54
LACTATO(MEDIA ± DE)	3,08± 2,9	2,78± 2,6	p= 0,6
ALBUMINA(MEDIA ± DE)	2,01± 0,6	2,3± 0,5	p=0,058

TABLA 2.MARCADORES DE INFECCION EN EL GRUPO CON Y SIN BACTERIEMIA

Marcadores de infección	Grupo con Bacteriemia	Grupo sin Bacteriemia	Valor p
RNL	19,3 ± 13,5	11,5 ± 13,3	0,0003
PCR(mg/dL)	20,4 ± 11	11,2 ± 10	< 0,0001
Conteo de Leucocitos	16675 ± 7967	12834 ± 5952	0,0006
Conteo de Neutrófilos	14852 ± 7782	10508 ± 5713	< 0,0001
Conteo de Linfocitos	1014 ± 689	1415 ± 981	0,003
Información como medias ± DE			

TABLA 3. CURVA ROC PARA MARCADORES DE INFECCION EN EL DIAGNOSTICO DE BACTERIEMIA

Marcadores de infección	de	ABC(IC-95%)	CORTE OPTIMO	SEN(IC-95%)	ESP(IC-95%)	LR+	LR-
RNL		0,713(0,6-0,79)	13,2	63%(51-73%)	71,6%(60-80%)	2,2	0,5
PCR(mg/dL)		0,739(0,6-0,81)	17,1	66%(54-76%)	74,7%(63-83%)	2,6	0,4
Conteo Leucocitos	de	0,645(0,5-0,7)	11800	74%(62-82%)	51%(40-60%)	1,53	0,5
Conteo Neutrófilos	de	0,673(0,5-0,7)	12100	60%(49-71%)	69%(57-78%)	1,9	0,5

Discusión

En los pacientes que ingresan al servicio de urgencias con sospecha de bacteriemia, dentro de los paraclínicos de rutina accesibles en cualquier nivel de atención de nuestro sistema de salud se encuentran los marcadores de infección analizados en este estudio. Siendo los más usados a nivel mundial relacionados con bacteriemia la procalcitonina, la PCR, la RNL, el VAL, el VAN y el VAI(19).

En nuestro estudio encontramos que la PCR y la RNL fueron los únicos marcadores de infección bacteriana que presentan una validez diagnostica de un buen predictor de bacteriemia dentro de los parámetros evaluados.

Cabe resaltar que concuerda con el estudio de Lowsby et al(4), publicado en el 2014 en el cual la RNL tiene una ABC igual de 0,71 siendo un mejor predictor de bacteriemia que los utilizados convencionalmente como son el VAL , el VAN y en nuestro caso muy similar a la PCR. Ninguno de los anteriores incluyendo la RNL fue suficiente para establecer cuales pacientes tendrían cultivo positivo o negativo; sin embargo este marcador podría incluirse en un sistema de puntuación junto a otros datos de la historia clínica y el examen físico para mejorar su rendimiento diagnóstico(4) y así llegar a un diagnóstico más preciso.

Respecto al punto de corte de la RNL de 13,2 es diferente a los referenciados para bacteriemia en estudios previos(4, 9), siendo este de mayor valor respectivamente(13,2 vs 10 y 11,34). Además presenta mejor especificidad que el estudio de Lowsby et al(4) (71,6 % vs 57%) y mejor sensibilidad que el estudio de Xi et al(9) (63% vs 40,9%), denotando así su utilidad para el punto de corte especificado para nuestra población.

En Colombia se ha realizado un estudio previo con nuevos predictores de sepsis (20) con un diseño metodológico similar aunque los grupos no sean comparables, debido a que en nuestro caso evaluamos bacteriemia; cabe resaltar que los resultados respecto a estos tres biomarcadores evaluados por Gamaz-Diaz et al en 2011, tuvieron resultados marginalmente menores a los encontrados en nuestro estudio respecto a bacteriemia con la RNL.

Otro punto importante fueron los hallazgos encontrados en las características clínicas del grupo de pacientes con bacteriemia respecto la edad y a los pacientes con TFG<60ml/min/1,73 m² existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo cual se asocia a un aumento en el riesgo de bacteriemia en este grupo. Se propone por lo tanto la implementación de nuevas estrategias de clasificación de la enfermedad renal crónica para prevenir el desarrollo de esta en nuestra población(21).

Respecto a los gérmenes aislados en los hemocultivos concuerdan con el perfil epidemiológico nacional descrito en los pacientes críticamente enfermos del estudio de *Molina et al en 2011(5)*.

Limitaciones

Es un estudio unicéntrico, retrospectivo. Con un corto tiempo de recolección de la muestra y por lo tanto un número pequeño de pacientes, además de un porcentaje alto de pacientes excluidos.

La no inclusión de pacientes con sepsis con hemocultivos negativos no nos permite descartar la implicación de la RNL en respuesta a la infección bacteriana grave en pacientes sin bacteriemia.

Conclusiones

Es el primer estudio realizado en Latinoamérica y Colombia para evaluar la validez diagnóstica de la RNL en bacteriemia en pacientes que ingresan a urgencias, siendo un predictor rápido y de fácil acceso en todos los niveles de atención de nuestro sistema de salud, encontrando un punto de corte de 13,2 con una ABC de 0,71 con sensibilidad del 63% y especificidad del 71,6%. Así mismo para la PCR en bacteriemia se encontró un punto de corte de 17,1 con una ABC de 0,73 con sensibilidad del 66% y especificidad del 74,7% valores muy similares a los de la RNL. En el grupo de bacteriemia se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable edad con una media en este grupo de $68 \pm 17,1$ vs $58 \pm 21,1$ en el grupo sin bacteriemia; además en el promedio de pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73m² en el grupo con bacteriemia (69,1%) al compararse en el grupo sin bacteriemia (46,9%) con un valor de $p=0,0042$. Debido al pequeño tamaño de la muestra y la recopilación retrospectiva de datos, investigaciones subsecuentes serán necesarias para confirmar la Validez diagnóstica de la RNL en bacteriemia.

Referencias Bibliográficas

1. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*. 2015;19(1):439.
2. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators of inflammation*. 2016;2016.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
4. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 2014:emermed-2014-204071.
5. Molina F, Díaz C, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). *Medicina Intensiva*. 2011;35(2):75-83.
6. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016.

7. Balta S, Aparcı M, Ozturk C, Demirkol S, Celik T. Neutrophil-lymphocyte ratio as an useful mortality marker. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(12):1546-7.
8. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(5):426-35.
9. Xia Y, Guo X, Ji Chen Q. Neutrophil count to lymphocyte count ratio is a potential diagnostic index for bacteremia in adult. *Life Science Journal*. 2014;11(1):17-177.
10. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské lekárske listy*. 2001;102(1):5-14.
11. Wyllie D, Bowler I, Peto T. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(9):950-5.
12. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(12):1476-80.

13. Cai Y-J, Dong J-J, Dong J-Z, Yang N-B, Song M, Wang Y-Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clinica Chimica Acta*. 2017;469:201-7.
14. Yousef AM, Alkhiary W. Role of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017;66(1):43-8.
15. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(2):234-9.
16. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia medica*. 2014;24(2):199-210.
17. Altman DG, Bossuyt PM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). *Medicina clínica*. 2005;125:49-55.
18. Kottas M, Kuss O, Zapf A. A modified Wald interval for the area under the ROC curve (AUC) in diagnostic case-control studies. *BMC medical research methodology*. 2014;14(1):26.
19. Gürol G, Ciftci IH, Terizi H, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(4):521-5.

20. Gámez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, Velásquez S, Gómez ID, Toro F, et al. Diagnostic Accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as Markers of Sepsis in Patients Recently Admitted to the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine*. 2011;18(8):807-15.
21. Jojoa JA, Bravo C, Vallejo C. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016;25(3):192-6.

11. DISCUSION

En los pacientes que ingresan al servicio de urgencias con sospecha de bacteriemia, dentro de los paraclínicos de rutina accesibles en cualquier nivel de atención de nuestro sistema de salud se encuentran los marcadores de infección analizados en este estudio. Siendo los más usados a nivel mundial relacionados con bacteriemia la procalcitonina, la PCR, la RNL, el VAL, el VAN y el VAI(19).

En nuestro estudio encontramos que la PCR y la RNL fueron los únicos marcadores de infección bacteriana que presentan una validez diagnóstica de un buen predictor de bacteriemia dentro de los parámetros evaluados, cabe resaltar que concuerda con el estudio de Lowsby et al(4), publicado en el 2014 en el cual la RNL tiene una ABC igual de 0,71 siendo un mejor predictor de bacteriemia que los utilizados convencionalmente como son el VAL , el VAN y en nuestro caso muy similar a la PCR. Ninguno de los anteriores incluyendo la RNL fue suficiente para establecer cuales pacientes tendrían cultivo positivo o negativo; sin embargo este marcador podría incluirse en un sistema de puntuación junto a otros datos de la historia clínica y el examen físico para mejorar su rendimiento diagnóstico(4) y así llegar a un diagnóstico más preciso.

Respecto al punto de corte de la RNL de 13,2 es diferente a los referenciados para bacteriemia en estudios previos(4, 9), siendo este de mayor valor respectivamente(13,2 vs 10 y 11,34). Además presenta mejor especificidad que el estudio de Lowsby et al(4) (71,6 % vs 57%) y mejor sensibilidad que el estudio de Xi et al(9) (63% vs 40,9%), denotando así su utilidad para el punto de corte especificado para nuestra población.

En Colombia se ha realizado un estudio previo con nuevos predictores de sepsis (20) con un diseño metodológico similar aunque los grupos no sean comparables, debido a que en nuestro caso evaluamos bacteriemia; cabe resaltar que los resultados respecto a estos tres biomarcadores evaluados por Gamaz-Díaz et al en 2011, tuvieron resultados marginalmente menores a los encontrados en nuestro estudio respecto a bacteriemia con la RNL.

Otro punto importante fueron los hallazgos encontrados en las características clínicas del grupo de pacientes con bacteriemia respecto la edad y a los pacientes con TFG<60ml/min/1,73 m² existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo cual se asocia a un aumento en el riesgo de bacteriemia en este grupo. Lo cual concuerda con la implementación de nuevas estrategias de clasificación de la enfermedad renal crónica para prevenir la misma y el desarrollo de esta en nuestra población(21)

Respecto a los gérmenes aislados en los hemocultivos concuerdan con el perfil epidemiológico nacional descrito en los pacientes críticamente enfermos del estudio de Molina et al en 2011(5).

12. CONCLUSION Y RECOMENDACIONES FUTURAS

Es el primer estudio realizado en Latinoamérica y Colombia para evaluar la validez diagnóstica de la RNL en bacteriemia en pacientes que ingresan a urgencias, siendo un predictor rápido y de fácil acceso en todos los niveles de atención de nuestro sistema de salud, encontrando un punto de corte de 13,2 con una ABC de 0,71 con sensibilidad del 63% y especificidad del 71,6%. Así mismo para la PCR en bacteriemia se encontró un punto de corte de 17,1 con una ABC de 0,73 con sensibilidad del 66% y especificidad del 74,7% valores muy similares a los de la RNL. En el grupo de bacteriemia se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable edad con una media en este grupo de $68 \pm 17,1$ vs $58 \pm 21,1$ en el grupo sin bacteriemia; además en el promedio de pacientes con $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ en el grupo con bacteriemia (69,1%) al compararse en el grupo sin bacteriemia (46,9%) con un valor de $p=0,0042$. Debido al pequeño tamaño de la muestra y la recopilación retrospectiva de datos, investigaciones subsecuentes serán necesarias para confirmar la Validez diagnóstica de la RNL en bacteriemia.

Limitaciones

Es un estudio unicéntrico, retrospectivo. Con un corto tiempo de recolección de la muestra y por lo tanto un número pequeño de pacientes, además de un porcentaje alto de pacientes excluidos.

La no inclusión de pacientes con sepsis con hemocultivos negativos no nos permite descartar la implicación de la RNL en respuesta a la infección bacteriana grave en pacientes sin bacteriemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*. 2015;19(1):439.
2. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators of inflammation*. 2016;2016.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
4. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 2014:emermed-2014-204071.
5. Molina F, Díaz C, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). *Medicina Intensiva*. 2011;35(2):75-83.
6. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016.
7. Balta S, Aparcı M, Ozturk C, Demirkol S, Celik T. Neutrophil-lymphocyte ratio as an useful mortality marker. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(12):1546-7.
8. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(5):426-35.
9. Xia Y, Guo X, Ji Chen Q. Neutrophil count to lymphocyte count ratio is a potential diagnostic index for bacteremia in adult. *Life Science Journal*. 2014;11(1):17-177.
10. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské lekárske listy*. 2001;102(1):5-14.

11. Wyllie D, Bowler I, Peto T. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(9):950-5.
12. Terradas, R. Grau, Santiago. Blanc Jordi. *Trends in Immunology* 31 (2010) 318–324. August 2012 | Volume 7 | Issue 8 | e42860
13. Loonen AJ, Cornelis PC, Kruster R. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. *PLOS ONE* | www.plosone.org January 2014 | Volume 9 | Issue 1 | e873158.
14. Gurol Gonul et al *J. Microbiol. Biotechnol.* (2015), 25(4), 521–525 <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1408.08060>.
15. Berens-Riha N, Kroidl I, Schunk M, Alberer M, Beissner M, Pritsch M, et al. Evidence for significant influence of host immunity on changes in differential blood count during malaria. *Malaria journal*. 2014;13(1):155.
16. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. 2017;45(3):299-307.
17. Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care*. 2010;14(5):R192.
18. Holub M, Beran O, Kaspříková N, Chalupa P. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Open Medicine*. 2012;7(2):258-61.
19. Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH, Johansen J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality—a cohort study. *Journal of Inflammation*. 2015;12(1):20
20. van Wolfswinkel ME, Vliegenthart-Jongbloed K, de Mendonça Melo M, Wever PC, McCall MB, Koelewijn R, et al. Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. *Malaria journal*. 2013;12(1):101.
21. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, et al. Role of

neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2013;26(2):358-65.

22. Altman DG, Bossuyt PM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). *Medicina clínica*. 2005;125:49-55.

23. Kottas M, Kuss O, Zapf A. A modified Wald interval for the area under the ROC curve (AUC) in diagnostic case-control studies. *BMC medical research methodology*. 2014;14(1):26.

24. Jojoa JA, Bravo C, Vallejo C. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016;25(3):192-6.

LISTADO DE ANEXOS

ANEXO A. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Definición operacional	Indicador Estadístico	No de la pregunta en el instrumento
Edad	Tiempo de vida en años cumplidos de la persona que contesta la encuesta.	Cualitativa	Escala de razón	Años	Media	1
Genero	Condición biológica del sexo de la persona que contesta.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Porcentaje	2
Raza	Gran grupo de personas pertenecientes a una de las grandes razas con características culturales propias y distintivas que perduran en la historia	Cualitativa	Nominal	Blanco Mestizo Mulato Afrocolombiano Indígena Gitano Otro	Porcentaje	3
Ocupación	Actividad profesión o informal con la que se desempeña el paciente	Cualitativa	Nominal	Desconocida	Porcentaje	4
Enfermedad renal crónica	Pacientes con TFG<60 ml/min/1.73m ²	Cualitativa	Ordinal	Si No	Porcentaje	5
Hipertensión arterial	Antecedente escrito en la historia clínica de presión arterial>140/90	Cualitativa	Ordinal	Si No	Porcentaje	6
Diabetes mellitus	Antecedente escrito en la historia clínica de HbA1c>6,5 o diagnóstico previo de diabetes mellitus	Cualitativa	Ordinal	Si No	Porcentaje	7

Falla cardiaca	Antecedentes escrito en la historia clínica de Falla cardiaca	Cualitativa	Ordinal	Si No	Porcentaje	8
EPOC	Antecedente escrito en la historia clínico de Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica	Cualitativa	Ordinal	Si No	Porcentaje	9
Presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica registrada al ingreso del paciente al servicio de urgencias	Cuantitativa	Razón	mmHg	Promedio	10
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica registrada del paciente al servicio de urgencia	Cuantitativa	Razón	mmHg	Promedio	11
Frecuencia cardiaca	Número absoluto de latidos cardiacos registrados en un minutos medidos al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	Latidos por minuto	Promedio	12
Temperatura	Grado o nivel térmico de un cuerpo, medido al ingreso a urgencias con termómetro de mercurio	Cuantitativa	Intervalo	°C	Promedio	13
Saturación de oxígeno	Porcentaje de oxígeno unido a la hemoglobina medido por pulsioximetría digital registrado al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	%	Promedio	14
Estancia en UCI	Requerimiento de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos durante la hospitalización	Cualitativa	Razón	Si No	Porcentaje	15
Muerte	Cese de las funciones vitales, registradas en la historia clínica por el	Cualitativa	Razón	Si No	Porcentaje	16

	médico tratante					
Recuento absoluto de Leucocitos	Valor absoluto de leucocitos medido en micro litro de sangre de forma automatizada al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	u/L	Promedio	17
Recuento absoluto de neutrófilos	Valor absoluto de Neutrófilos medido en micro litro de sangre de forma automatizada al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	u/L	Promedio	18
Recuento absoluto de linfocitos	Valor absoluto de Linfocitos medido en micro litro de sangre de forma automatizada al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	u/L	Promedio	19
Relación neutrófilos linfocitos	Valor absoluto resultado de la división entre el recuento absoluto de neutrófilos sobre el recuento absoluto de linfocitos	Cuantitativa	Razón	u/L	Promedio	20
PCR	Nivel en sangre de la proteína C reactiva medido al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	mg/dL	Promedio	21
Lactato	Nivel de ácido láctico en sangre medido al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	mg/dL	Promedio	22
Albumina	Nivel de la proteína albumina en sangre medido al ingreso a urgencias	Cuantitativa	Razón	g/L	Promedio	23
Bacteriemia	Presencia de bacterias en sangre cuantificadas en 2 hemocultivos	Cualitativa	Razón	Si No	porcentaje	24

	positivos para gérmenes patógenos					
Germen Aislados	Nombre de cualquier bacteria patógena para los humanos en 2 hemocultivos adecuadamente realizados al ingreso a urgencias.	Cualitativa	Nominal	Nombre del germen aislado	Moda	25

ANEXO B. INSTRUMENTO DE MEDICION



INSTRUMENTO

FECHA: _____

RELACIÓN NEÚTRÓFILOS-LINFOCITOS EN SEPSIS GRAVE Y BACTERIEMIA EN PACIENTE ADULTOS QUE INGRESAN A URGENCIAS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la validez diagnóstica entre valores elevados de la relación neutrófilos-linfocitos en pacientes con sepsis grave y Bacteriemia que ingresan a Urgencias en el Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo Julio de 2015 a Junio de 2016

INFORMACIÓN SOCIODEMOGRAFICA

Identificación				4	Edad				años
Sexo	Masculino				Femenino				
Estado Civil	ND	Soltero	Casado	U. Libre	Separado	Viudo			
Prosedencia	ND				Rural			Urbano	
Estrato socioeconómico	ND	1	2	3	4	5	6		
Nivel educativo	ND	Ninguno		Primaria		Secundaria			
	Tecnológico		Profesional		Posgrado				

INFORMACIÓN CLÍNICA DE INGRESO HOSPITALARIO Y EVOLUCIÓN

SIGNOS VITALES Y ESTADO DE CONCIENCIA


TAS	mmHg	ND	80	TAD	mmHg	ND	81	FC	/min	ND
TAM	mmHg	ND	83	T°	°C	ND	84	FR	/min	ND
Glasgow	/15	ND	86	Sat O2	%	ND				

GASES ARTERIALES

HCO3	mEq/L	ND	88	PCO2	mmHg	ND	89	pH	ND
PO2	mmHg	ND	91	HCO3	mEq/L	ND	92	PaFi	ND
EB	mEq/L	ND							

Estancia en uci
Muerte
Recuento Absoluto de Leucocitos
Relación Neutrófilos-linfocitos
Recuento Absoluto de Neutrófilos
Recuento Absoluto de Linfocitos
Recuento Absoluto de Monocitos
Recuento Absoluto de Plaquetas
Recuento Absoluto de Eosinofilos
PCR
Creatinina
Nitrógeno Ureico
Lactato
Albumina
Bacteriemia
Germen aislado

ANEXO C. AVAL DE ETICA MÉDICA

	HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSE DE POPAYAN	Código:
		Fecha:
	COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA	Responsable:
		Páginas:

AVAL: ACTA DE APROBACION N° 2

PROYECTO: "RELACION NEUTROFILOS – LINFOCITOS EN SEPSIS GRAVE Y BACTERIEMIA EN PACIENTES ADULTOS QUE INGRESAN A URGENCIAS"

Investigador Principal: Camilo Alfonso Vallejo Castillo

Asesor temático: Tutor Científico: Dr. Héctor Fabio Londoño – Tutor Metodológico: Dr. Hernando Vargas

Código interno Fecha en que fue solicitado:

El comité de ética de la investigación científica del Hospital Universitario San José creado mediante Resolución 0665 del 19 de Octubre de 2011, regido por la Resolución 008430 de 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Seguridad Social por el cual se determinan las normas Éticas, Científicas, Técnicas, Administrativas de la investigación científica de salud en Colombia, la declaración de Helsinki de 1964, el Código de Belmont, el Código de Regulaciones Federales del Instituto Nacional de Salud Norteamericano.


Tipo de proyecto: Investigación cualitativa. Estudio epidemiológico observacional, de tipo evaluación diagnóstica y validez.

Este comité avala el presente proyecto, previo estudio, análisis del:

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Resumen del proyecto | <input checked="" type="checkbox"/> Presupuesto |
| <input checked="" type="checkbox"/> Marco teórico | <input checked="" type="checkbox"/> Instrumentos de recolección de datos |
| <input checked="" type="checkbox"/> Objetivos | <input type="checkbox"/> Formatos y anexos |
| <input checked="" type="checkbox"/> Metodología | <input type="checkbox"/> Consentimiento Informado |
| <input checked="" type="checkbox"/> Análisis del riesgo | <input type="checkbox"/> Manejo de la confidencialidad |
| <input checked="" type="checkbox"/> Operacionalidad de las variables. | |

RUMBO A LA ACREDITACION
 Carrera 6 No 10N 147
 conmutador 8 234508
 Atención al usuario 8200967
 Email etica_medica@hospitalسانjose.gov.co

José Ricardo
 01-03-2016

 HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSE <small>EMPRESA SOCIAL DEL SECTOR PÚBLICO</small>	HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSE DE POPAYAN	Código:
	COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA	Fecha:
		Responsable:
		Páginas:

Beneficios del proyecto:

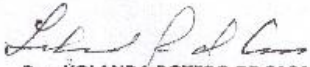
Es un marcador valido y de fácil uso y bajo costo para determinar diagnostico precoz de bacteriemia, sepsis y sepsis grave en el adulto; establecer la diferencia entre infecciones bacterianas y virales con el propósito de iniciar tratamiento oportuno y precoz que permita disminuir la morbimortalidad de los pacientes que presentan estos diagnósticos. Cumple con las exigencias de línea de investigación hospitalaria epidemiología clínica.

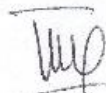
El investigador principal informará al Comité de Ética de la Investigación Científica los siguientes:

- De cualquier cambio que se presente en el proyecto.
- Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio que pueda afectar la tasa riesgo beneficio para los sujetos de la investigación.
- La suspensión o terminación prematura del proyecto.
- Al finalizar el estudio los investigadores responsables del proyecto deberán presentar un informe de los resultados obtenidos al Hospital Universitario San José.
- Las decisiones significativas tomadas por otro Comité de Ética o autoridades reguladoras para el estudio propuesta y una indicación de la modificación o modificaciones del protocolo realizadas en esa ocasión.

Este aval tendrá vigencia por un año a partir de la fecha de su aprobación, luego de la cual deberá ser revisado y actualizado.

Atentamente,


Dra. YOLANDA BOTERO DE CASAS
 Coordinadora C.E.I.C
 Hospital U. San Jose


Dra. MARIA FERNANDA MUÑOZ ARDILA
 Subgerente Científica
 Hospital U. San Jose

Proyecto: Yolanda Maria Botero de Casas
 Elaboró: Paula Andrea López
 Anexo: (N/A)
 Archivado según TRD: AVALL5 2016

RUMBO A LA ACREDITACION
 Carrera 6 No 10N - 142
 Conmutador 8 234508
 Atención al Usuario 8200967
 Email etica_medica@hospitalсанjose.gov.co