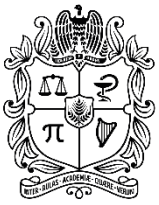


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Construcción y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes oncológicos con riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el INC-ESE FASE II

Álvaro José Martínez Valencia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2019

Construcción y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes oncológicos con riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el INC-ESE FASE II

Álvaro José Martínez Valencia

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Directora:

Doctora, MSc. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Codirectores:

Doctor, MSc. Ricardo Sánchez Pedraza
Doctor, Julio César Gómez Rincón
Bacterióloga, Leydy Paola Jiménez Cetina

Línea de Investigación:

Resistencia bacteriana en pacientes con cáncer

Grupo de Investigación:

GREICAH Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2019

A mis padres María Carmenza y Jorge Arturo.

"The more complex the world becomes, the more difficult it is to complete something without the cooperation with others."

"The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism."

Sir Alexander Fleming.

Agradecimientos

A la doctora Sonia Isabel Cuervo Maldonado, directora del proyecto y mentora durante todo el proceso de formación e investigación. Agradezco toda la confianza depositada en mí, su paciencia, su motivación y entusiasmo constantes, su estimulo por el trabajo colaborativo y por promover la continuidad de un Grupo de Investigación que vincula estudiantes de pregrado y postgrado de Medicina y otras disciplinas afines que fortalecen cada idea de investigación.

A los doctores Julio Cesar Gómez, Ricardo Sánchez y Brian Gómez co-investigadores, por la colaboración y orientación con lúcidas ideas.

A Anita Montañez Ayala, Katherine García y Oscar Gómez, coordinadores operativos del proyecto, por la participación, apoyo y largas horas de dedicación destinadas a la culminación de esta idea.

A todo el equipo de investigación del INC y a todos los miembros del Grupo GREICAH, Leonardo Gómez García, Sergio Alejandro Gómez, Lina María Quitian, Nicolás Castellanos, Juan Diego Buriticá, Paola Nova, por cada aporte a este proyecto.

A todos los maestros que hicieron parte de este camino de formación.

A mi familia, por todo su amor y apoyo incondicional.

Resumen

Introducción: Las infecciones por Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) son frecuentes y tienen alto impacto en los pacientes con cáncer. Identificar pacientes con riesgo de infección por Enterobacterias BLEE es importante para el control de infecciones y la selección de tratamiento antibiótico empírico**.**

Objetivo: Se desarrolló y validó un sistema de puntuación para identificar pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Cancerología (INC) portadores de Enterobacterias BLEE.

Métodos: Estudio de dos fases: 1) casos y controles de Derivación y 2) cohorte de Validación. Análisis retrospectivo de 1695 pacientes con cáncer. La población de Derivación incluyó 710 pacientes hospitalizados entre 2013 y 2015, Casos con aislamiento BLEE (n=265) y Controles pareados por mes y sala de hospitalización sin BLEE (n=445). Se desarrolló un puntaje crudo y ponderado mediante regresión logística condicional basado en variables independientemente asociadas con el desenlace. El modelo se evaluó en una cohorte de Validación (n=985) con pacientes seleccionados con los mismos criterios de elegibilidad.

Resultados: El puntaje se basó en ocho variables (reportadas con Odds Ratio e intervalo de confianza del 95%): Hospitalización ≥7 días (5,39 [2,46 – 11,80]), Hospitalización durante los 12 meses previos (4,87 [2,99 – 7,93]), Terapia inmunosupresora durante los 3 meses previos (2,97 [1,44– 6,08]), Neutropenia (1,90 [1,12 – 3,24]), Exposición a Betalactámicos durante el mes previo (1,61 [1,06 – 2,42]), Dispositivos invasivos al momento del cultivo (catéter venoso central, catéter de diálisis, drenes quirúrgicos, sonda vesical, nefrostomía, sonda nasogástrica) (1,51 [1,012 – 2,25]), Neoplasia en remisión

(2,78 [1,25 – 6,17]), No quimioterapia durante los 3 meses previos (1,90 [1,22 – 2,97]). El modelo demostró una aceptable capacidad discriminatoria en la población de Derivación pero pobre en la Cohorte de Validación (Curva de Característica Operativa del Receptor: 0.68 y 0.55 respectivamente).

Conclusiones: La población oncológica tiene alta prevalencia de factores de riesgo para infección por Enterobacterias BLEE. El sistema de puntuación no discriminó de manera satisfactoria a los pacientes portadores de Enterobacterias BLEE. En población de alto riesgo se debe buscar otra estrategia para la identificación de pacientes con riesgo de infección por gérmenes resistentes.

Palabras clave: beta-lactamasas, *Enterobacteriaceae* productora de β-lactamasas de espectro extendido, cáncer.

Abstract

Introduction: Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* infections are frequent and have a high impact in cancer patients. Identifying patients at risk of ESBL *Enterobacteriaceae* infection is important for infections control and selection of empirical antibiotic treatment.

Objective: A scoring system was developed and validated to identify cancer patients harboring ESBL *Enterobacteriaceae* at the National Institute of Cancerology (INC).

Methods: Two phase study: 1) Derivation case and control study and 2) Validation cohort study. Retrospective analysis of 1695 cancer patients. Derivation phase included 710 patients hospitalized between 2013 to 2015, Cases with ESBL-producing *Enterobacteriaceae* (n = 265) and Controls paired by month and hospitalization room without ESBL-producing *Enterobacteriaceae* (n = 445). A crude and weighted score was developed by conditional logistic regression based on variables independently associated with the outcome. The model was evaluated in a Validation cohort (n = 985) of patients with the same eligibility criteria.

Results: The score was based on eight variables (reported with Odds Ratio and 95% confidence interval): Hospitalization ≥7 days (5.39 [2.46 - 11.80]), Hospitalization during the previous 12 months (4 , 87 [2.99 - 7.93]), immunosuppressive therapy during the previous 3 months (2.97 [1.44-6.08]), Neutropenia (1.90 [1.12 - 3.24]), Exposure to Betalactams during the previous month (1.61 [1.06 - 2.42]), Invasive devices at the time of culture (central venous catheter, dialysis catheter, surgical drains, bladder catheter, nephrostomy, nasogastric tube) (1.51 [1.012 - 2.25]), Neoplasia in remission (2.78 [1.25 - 1.17]), No chemotherapy during the previous 3 months (1.90 [1.22 - 2.97]). The model demonstrated an acceptable discriminatory capacity in the Derivation phase, but poor in

the Validation phase (Recipient Operating Characteristic Curve: 0.68 and 0.55 respectively).

Conclusions: The oncologic patients have a high prevalence of risk factors for ESBL-producing *Enterobacteriaceae* infection. The scoring system did not adequately discriminate patients with ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. In a high-risk population, other strategies should be sought to identify patients at risk of resistant germs infection.

Keywords: beta-lactamases, extended-spectrum β-lactamase producing *Enterobacteriaceae*, cancer.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **VIII**

Abstract ..... **X**

Lista de figuras ..... **XIII**

Lista de tablas ..... **XIV**

Introducción **3**

1. Marco teórico **5**

2. Objetivo general **11**
2.1 Objetivos específicos 11

3. Materiales y métodos **12**
3.1 Diseño del estudio 12
3.2 Población de estudio 12
3.3 Fase 1 o fase de Derivación 13
3.4 Fase 2 o fase de Validación 16
3.5 Procedimientos 17
3.6 Conducción del estudio 18

4. Resultados **20**
4.1 Resultados de la Fase 1 de Derivación 20
4.2 Resultados de la Fase 2 de Validación 28

5. Discusión **37**

A. Anexo: Formato de Recolección de datos - Fase 1. ..... **45**

B. Anexo: Formato de Recolección de datos - Fase 2. ..... **49**

Bibliografía **51**

Lista de figuras

Pág.

Figura 4-1. Distribución del puntaje en Casos y Controles en el modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 1 - Derivación. 23
Figura 4-2. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje crudo. Fase 1 - Derivación..... 24
Figura 4-3. Distribución del puntaje en Casos y Controles en el modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 1 - Derivación. 25
Figura 4-4. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje ponderado. Fase 1 - Derivación. 26
Figura 4-5. Distribución del puntaje en aislamiento sensible y BLEE del modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 2 - Validación..... 30
Figura 4-6. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje crudo. Fase 2 - Validación. 31
Figura 4-7. Distribución del puntaje en aislamiento sensible y BLEE del modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 2 - Validación..... 32
Figura 4-8. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje ponderado. Fase 2 - Validación. 33

Lista de tablas

Pág.

Tabla 3-1. Variables de estudio. 14
Tabla 4-1. Características de pacientes oncológicos con aislamiento de Enterobacterias, categorizado por Casos (BLEE) y Controles (no-BLEE). Fase 1 - Derivación. 21
Tabla 4-2. Análisis de regresión logística condicional de factores de riesgo para aislamiento de enterobacterias productora de BLEE. Fase 1 - Derivación..... 22
Tabla 4-3. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 1 - Derivación. 24
Tabla 4-4. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 1 - Derivación. 27
Tabla 4-5. Características de pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias, categorizado por Fase 1-Derivación y Fase 2-Validación. 28
Tabla 4-6. Tabla 4-6. Características de pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias BLEE, categorizado Fase 1-Derivación y Fase 2-Validación. 29
Tabla 4-7. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 2 - Validación. 31
Tabla 4-8. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 2 - Validación. 34
Tabla 4-9. Número de pacientes según el puntaje crudo en la población de Fase 1 de Derivación y de Fase 2 de Validación. 35
Tabla 4-10. Número de pacientes según el puntaje ponderado en la población de Fase 1 de Derivación y de Fase 2 de Validación. 36
Tabla 5-1. Tabla 5-1. Estudios identificados en la literatura que han evaluado sistemas de puntuación para la identificación de pacientes con infección o colonización por Enterobacterias BLEE. Al final se incluye el estudio desarrollado en este proyecto. 43

Introducción

Las infecciones causadas por Enterobacterias (*Escherichia coli, Klebsiella spp. y Proteus mirabilis*) productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son un problema clínico importante y representan una proporción cada vez mayor de las infecciones adquiridas en la comunidad y asociadas al cuidado de la salud a nivel mundial(1–4).

El retraso en el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado contra las infecciones causadas por bacterias Gram-negativas productoras de BLEE se ha asociado con un aumento de la morbilidad, duración de las hospitalizaciones, mortalidad y costos relacionados con el tratamiento (5).

Los carbapenemicos se consideran los antibióticos de elección para el tratamiento de las infecciones que producen ESBL, dada su estabilidad ante la actividad hidrolítica de las BLEE. Sin embargo, el uso excesivo de carbapenemicos promueve la selección de microorganismos resistentes a estos antibióticos, lo que deja pocas opciones terapéuticas para tratar infecciones por microorganismos resistentes(6–8).

La identificación de pacientes con riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE podría permitir la selección adecuada del tratamiento antibiótico empírico apropiado de manera oportuna, disminuir el fracaso del tratamiento, las complicaciones infecciosas, los costos de los antibióticos, el uso inadecuado del tratamiento empírico con carbapenemicos y el riesgo de seleccionar microorganismos resistentes a estos antibióticos (9,10).

La aparición de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE se relaciona con factores de riesgo individuales y antecedentes epidemiológicos del entorno, incluyendo la prevalencia de gérmenes resistentes en la comunidad, instituciones de cuidado crónico y

el entorno hospitalario (9). La postración en cama, la presencia de dispositivos permanentes, la hospitalización reciente, el contacto con los centros de salud y la terapia reciente con antibióticos se han identificado como factores de riesgo importantes para las infecciones por enterobacterias que producen BLEE (11–14).

Los pacientes con neoplasias malignas constituyen una población intrínsecamente vulnerable a las infecciones, en particular a las enterobacterias productoras de BLEE. Esta vulnerabilidad está relacionada con el sistema inmunitario deprimido y las lesiones frecuentes de la mucosa gastrointestinal y las barreras cutáneas, relacionadas con intervenciones quirúrgicas, dispositivos invasivos y quimioterapia citotóxica que permite la translocación o invasión por enterobacterias productoras de BLEE a los tejidos o al torrente sanguíneo (15–18). Además, el uso frecuente de antibióticos como profilaxis o tratamiento de infecciones también se ha relacionado con un mayor aislamiento de patógenos productores de BLEE en pacientes con cáncer (19–21).

Se han realizado esfuerzos para identificar sistemáticamente a los pacientes con factores de riesgo para infecciones por gérmenes productores de BLEE, incluyendo varias herramientas de puntuación clínica, con diferentes poblaciones y hallazgos heterogéneos (22), aunque ninguno de ellos específicamente en pacientes con neoplasias malignas sólidas o hematológicas.

El objetivo principal de este estudio fue desarrollar y validar un sistema de puntuación clínica confiable y de uso fácil para identificar pacientes con neoplasias malignas sólidas o hematológicas con alto riesgo de infecciones por enterobacterias productoras de BLEEL en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

El diseño metodológico propuesto para el estudio de creación de escala de predicción fue observacional, retrospectivo y analítico. Se realizó en dos fases: la fase 1 o fase de derivación, consistió en un estudio de casos y controles; la fase 2 o fase de validación fue un estudio de cohorte de prueba diagnóstica.

1. Marco teórico

La familia *Enterobacteriaceae* hace referencia a un grupo de bacterias que se encuentran entre los principales integrantes de la microbiota intestinal normal de los seres humanos y además son responsables de una proporción importante de infecciones comunitarias y nosocomiales. Se describe que pueden representar hasta el 80% del total de aislamientos clínicos por bacilos Gramnegativos y hasta el 50% de las bacterias de importancia clínica en diferentes tipos de infecciones. Algunas especies de esta familia son patógenas independientemente del inóculo (*Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia pestis*), otras dependen de su translocación a sitios estériles para generar enfermedad infecciosa. Representan aproximadamente el 50% de los casos de sepsis, más del 70% de las infecciones del tracto urinario (ITU) y un porcentaje significativo de las infecciones intestinales(23–25).

Dentro de esta familia se reconocen más de 100 especies, entre ellas las más importantes desde el punto de vista clínico incluyen: *Escherichia spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Proteus spp., Providencia spp., Morganella spp., Salmonella spp., Shigella spp.,.* Tienen en común ser bacilos Gram-negativos, con capacidad de fermentar glucosa u otros azúcares, son catalasa positiva, oxidasa negativa, reducen los nitratos a nitritos y pueden crecer bien bajo condiciones aerobias y anaerobias en los medios de cultivo estándar de los laboratorios de microbiología. La identificación de la especie es fundamental para asociarla con diferentes factores de virulencia y perfiles de susceptibilidad a antibióticos. Así mismo el antibiograma es una ayuda importante para guiar el tratamiento dada la variabilidad en los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana, así como con fines de vigilancia epidemiológica(23–26).

Las bacterias en general tienen la capacidad de adaptarse rápidamente a diferentes medios y entre estas circunstancias está la exposición a antimicrobianos. Desde 1940, un

año antes del uso comercial y diseminado de la penicilina, ya se describía la existencia de cepas de *E.coli* resistentes a la penicilina en el laboratorio de producción de este antibiótico, esto refleja que existen mecanismos naturales de resistencia a antibióticos que poseen las bacterias por el propio proceso evolutivo(27). Por otro lado en el contexto clínico, se describe la selección de poblaciones bacterianas resistentes a antimicrobianos secundario a la exposición a antibióticos(28,29).

La resistencia antimicrobiana se considera un proceso biológico normal y adaptativo. Además del incremento de la misma secundario al uso extensivo de agentes antimicrobianos; se describen otros factores que favorecen la expresión y diseminación de resistencia como son el uso sub-óptimo de los antibióticos (como tratamiento o profilaxis), la falta de adherencia a las guías de control de infecciones, la hospitalización prolongada, el uso de dispositivos invasivos, la transferencia de pacientes colonizados entre hospitales y la estancia en unidades de cuidado crónico(30–33).

Las bacterias poseen en general tres mecanismos básicos de resistencia a los antimicrobianos: modificación del sitio diana, disminución de la permeabilidad bacteriana y alteración enzimática del antibiótico, siendo este último el más frecuente(34). Para el caso de los microorganismos Gram-negativos, la producción de enzimas de tipo betalactamasas es el mecanismo más importante desde el punto de vista clínico(35).

Se han descrito dos clasificaciones principales de las betalactamasas, la primera es la clasificación de Ambler, según la estructura molecular de las enzimas asignando letras de la A a la D; la segunda es la propuesta por Bush y Jacoby, basada en la función de las enzimas encontrando tres grupos de betalactamasas(36–38):

1. Cefalosporinasas: tienen gran afinidad por las cefalosporinas, con posibilidad de resistencia a carbapenémicos si hay alta producción. Estas generan resistencia a los inhibidores de beta lactamasas y exhiben resistencia a las cefamicinas, ubicando a estas últimas en el grupo AmpC.

2. Betalactamasas de serina: tiene múltiples subgrupos de acuerdo a la afinidad a distintos antibióticos y la capacidad de los inhibidores de betalactamasas de bloquear su actividad. Dentro de este grupo se encuentran las betalactamasas de espectro extendido

(BLEE), pueden ser inhibidas por inhibidores de betalactamasas y permanecen susceptibles a carbapenemicos.

3. Metalobetalactamasas: estructuralmente diferentes dado que requieren zinc para su actividad; pueden tener actividad contra carbapenémicos

En el grupo funcional 2be y molecular A, se encuentran las BLEE. Su importancia clínica radica en que su presencia se ha descrito en un gran número de Enterobacterias y asociada a un gran espectro de infecciones clínicas nosocomiales y adquiridas en la comunidad, además porque confieren resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilianas, ureidopenicilinas, cefalosporinas hasta de cuarta generación (excepto cefamicinas) y monobactámicos pero no carbapenémicos; son neutralizadas generalmente por inhibidores de betalactamasas aunque in vivo esta acción puede perderse con la sobreproducción de la enzima y por tanto su presencia deja pocas opciones terapéuticas para su tratamiento(39,40).

La Enterobacterias productoras de BLEE se consideran gérmenes prioritarios para el desarrollo de antibióticos de acuerdo a las iniciativas del CDC y de la OMS(41–43). Esta clasificación que ubica a los gérmenes BLEE en la categoría 1 o "crítica" está dada por que se relacionan con aumento en la mortalidad, mayor carga de atención, alta transmisibilidad, alta prevalencia, pocas opciones terapéuticas y baja probabilidad de que se desarrollen nuevos antibióticos dirigidos para su tratamiento.

La infección y colonización por Enterobacterias BLEE viene en aumento y se ha descrito tanto en población sana a nivel global hasta en 14% con variaciones según región entre el 2% hasta 46%(2). Así mismo se describe en pacientes con malignidades solidas o hematológicas donde es más alta, con prevalencia promedio de 19% pero tan alta como 57% en algunas regiones(44). La colonización es muy importante pues a pesar de tratarse de un fenómeno transitorio, puede durar hasta más de un año en el tracto gastrointestinal y por tanto relacionarse con reinfección por estos gérmenes o diseminación a otros individuaos(45,46).

En Colombia no hay información de tamización de población sana sobre la prevalencia de resistencia bacteriana por microorganismos BLEE. La información más aproximada

proviene del estudio de infecciones urinarias de origen comunitario donde dependiendo del microorganismo la resistencia varía desde 3.4 a 6.3% en *E.coli* y 3.4 a 17.2% en *K. pneumoniae*(4). Para el caso de infecciones hospitalarias la prevalencia de resistencia aumenta, con datos que varían entre 5 a 20% en *E. coli* y 20 a 35% en *K. pneumoniae* (3). En el caso del INC, los datos del registro del laboratorio de microbiología de los últimos 4 años muestran resistencia alrededor del 20% para ambos microorganismos (datos del laboratorio de microbiología del INC no publicados).

Los pacientes con cáncer, tanto sólido como hematológico presentan múltiples factores de riesgo para infecciones, especialmente asociadas al cuidado de salud, entre ellos se describen: la inmunosupresión por la enfermedad y farmacológica, uso de quimioterapia, uso de antibióticos, disbiosis, mucositis, translocación bacteriana, radioterapia, lesiones frecuentes en mucosa gastrointestinal y piel, cirugías y uso de dispositivos invasivos(17,18,47).

La bacteriemia por gérmenes BLEE en los pacientes con cáncer está en aumento y puede representar hasta el 21% de las bacteriemias por bacilos Gram-negativos(16). Se reconoce además que la colonización aumenta el riesgo de infección del sitio operatorio, neumonía, ITU y bacteriemia por el mismo germen (20,48). Se sabe además que la infección por gérmenes BLEE aumenta la mortalidad, prolonga el tiempo de hospitalización y genera mayor costo de intención en salud(5,48).

La identificación temprana de los pacientes con infecciones por gérmenes resistentes es fundamental para definir las estrategias de aislamiento y evitar diseminación, así como para definir los esquemas de manejo antibiótico empíricos y limitar el uso de antibióticos de amplio espectro(10). Para el caso de los pacientes con cáncer la decisión de definir un tratamiento antibiótico empírico es esencial dado que si no se inicia una terapia adecuada aumenta el riesgo de mortalidad, pero por otro lado el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en pacientes con infecciones frecuentes y alta tasa de colonización se asocia con la selección de gérmenes resistentes, especialmente a carbapenemicos(16,18,49–53).

Se han descrito múltiples factores de riesgo relacionados con la infección o colonización por Enterobacterias BLEE. Se reconocen características propias de los pacientes como la edad avanzada, presencia de diabetes mellitus, índice de comorbilidad de Charlson,

uso de esteroides, las infecciones recurrentes, la neutropenia o las cirugías recientes; los antecedentes epidemiológicos como la hospitalización previa o prolongada, la transferencia desde otro sitio de cuidado y la estancia en UCI; la exposición previa a antimicrobianos, principalmente los Betalactámicos, pero se ha descrito también para quinolonas y aminoglucósidos; la colonización previa y la presencia de dispositivos invasivos como catéter urinario, ostomias, catéteres vasculares centrales y ventilación mecánica(9,15).

La identificación de los pacientes con riesgo de infección por Enterobacterias BLEE es difícil y se requiere de varios elementos clínicos para discriminar a los pacientes infectados por gérmenes resistentes de los infectados por gérmenes sensibles. Se han realizado múltiples herramientas clínicas que tienen en cuenta varios factores de riesgo que sumados facilitan la identificación de los pacientes con mayor riesgo(12,14,54–57), sin embargo estos resultados son variables y no se han validado en Colombia ni en población con cáncer.

2. Objetivo general

Desarrollar un sistema de puntuación para la identificación de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, con factores de riesgo para infección por enterobacterias productoras de BLEE.

2.1 Objetivos específicos

- Describir variables demográficas, clínicas y microbiológicas que se asocian a la presencia de infecciones por enterobacterias BLEE en paciente con cáncer.
- Estimar el grado de asociación de los factores de riesgo para infecciones por enterobacterias BLEE mediante medidas de asociación.
- Construir un sistema de puntuación con los factores de riesgo para infecciones por enterobacterias BLEE.
- Validar el sistema de puntuación en una cohorte de pacientes con cáncer en un momento histórico diferente.

3. Materiales y métodos

3.1 Diseño del estudio

El diseño metodológico es de tipo observacional, retrospectivo y analítico, consta dos fases: la Fase 1 o fase de Derivación, consiste en un estudio de casos y controles; la Fase 2 o fase de Validación es un estudio de prueba diagnóstica en una cohorte, de acuerdo con la clasificación propuesta por Sullivan Pepe (58).

3.2 Población de estudio

La población de estudio de la fase de Derivación y fase de Validación incluyó pacientes con los siguientes criterios de elegibilidad:

3.2.1 Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres de cualquier edad.
- Diagnóstico oncológico confirmado (independiente del estado de clasificación y actividad del cáncer).
- Ingreso por urgencias o que se encuentren hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología con toma de cultivos realizada durante la hospitalización en la institución.

3.2.2 Criterios de Exclusión:

- Diagnóstico previo de infección por bacterias productoras de BLEE al momento de la toma del cultivo de cualquier muestra clínica para el ingreso al estudio.
- Información incompleta de las variables en estudio.

3.3 Fase 1 o fase de Derivación

Estudio de Casos y Controles pareado de los pacientes admitidos al INC entre el 1 de Enero de 2013 y el 31 de Diciembre 2015 con aislamiento de enterobacterias en cultivo de cualquier muestra clínica. Se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones:

Caso: paciente admitido al INC entre el 1 de Enero de 2013 al 31 de Diciembre de 2015 con aislamiento de Enterobacterias BLEE en cultivo de cualquier muestra clínica.

Control: paciente admitido al INC entre 1 de Enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015 con aislamiento de Enterobacterias no BLEE en cultivo de cualquier muestra clínica, pareado del mismo mes y sala de hospitalización que su respectivo control, esto con el fin de evitar sesgos por episodios de brotes hospitalarios.

3.3.1 Tamaño de muestra

Se tuvo en cuenta un número de 8 a 10 eventos por variable incluida en el modelo que es adecuado para obtener estimadores confiables en un modelo de regresión logística(58). Con base en esto y teniendo en cuenta la incorporación de 28 variables de estudio, se estimó un número de 280 casos (evento BLEE) y 560 controles, teniendo en cuenta una razón de controles a casos de 1:2.

3.3.2 Variables de estudio

Las variables de estudio evaluadas fueron variables demográficas (sexo, sitio de admisión, sala de hospitalización), relacionadas con la enfermedad oncológica (malignidad hematológica o sólida, malignidad activa o en remisión), presencia de comorbilidades (enfermedad hepática, enfermedad renal, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla cardiaca, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad del tejido conectivo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Índice de comorbilidad de Charlson(59)), relacionadas con los cuidados de salud (hospitalización reciente, tiempo de estancia, inmunosupresión, radioterapia, quimioterapia, neutropenia, uso de dispositivos invasivos, cirugías, uso antimicrobianos) y microbiológicas (microorganismo aislado, susceptibilidad antimicrobiana). Ver Tabla 1.

Tabla 3-1. Variables de estudio.

Variable	Naturaleza	Unidad de medida	Abreviatura
Identificación – historia clínica	No aplica	No aplica	
Fecha y servicio de recolección	No aplica	dd/mm/aaaa	
Sexo	Cualitativa nominal	Femenino – masculino	F o M
Edad	Cuantitativa continua	Años	
Fuente de admisión	Cualitativa nominal	Hospitalización, ambulatorio, UCI	H, A, U
Tiempo de hospitalización al momento de la toma del cultivo	Cuantitativa continua	Días	
Índice de comorbilidad de Charlson	Cuantitativa discreta	<4, >o= 4	<4, >4
Hospitalización en el año previo	Cualitativa nominal	Si - no	S o N
Cateterización vesical en 30 días previos	Cualitativa nominal	Si - no	S o N
Terapia inmunosupresora en 3 meses previos* **	Cualitativa nominal	Si - no	S o N
Terapia antibiótica previa	Cualitativa nominal	Nombre del grupo antibiótico	
Quimioterapia*	Cualitativa nominal	Si – no	S o N
Radioterapia*	Cualitativa nominal	Si – no	S o N
Uso de dispositivos invasivos**	Cualitativa nominal	Si – no	S o N
Ubicación tumor primario	Cualitativa nominal	Sólido o hematológico	S o H
Estado de actividad del tumor	Cualitativa nominal	Activo o remisión	A o R
Presencia de neutropenia al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	Si - no	S o N
Microorganismo aislado	Cualitativa nominal	Nombre de la bacteria	
Procedimientos quirúrgicos en el último año	Cualitativa nominal	Si – no	S o N
Patrón de sensibilidad del microorganismo	Cualitativa nominal	BLEE, sensible	B, C, S

* tres meses previos

**** Catéter venoso central, sonda vesical, drenes quirúrgicos o sonda nasogástrica al momento de la toma del cultivo

***** Prednisona 7,5 mg por día, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato, durante las 2 semanas previas.

3.3.3 Intervenciones del estudio

El laboratorio de microbiología del INC proporcionó la lista de los pacientes con cultivos de cualquier muestra positivos para Enterobacterias registradas por el laboratorio de microbiología entre 2013 y 2015. Se realizó la selección de pacientes por muestreo no probabilístico por conveniencia, se seleccionaron los pacientes según el listado mencionado en orden cronológico, iniciando desde la fecha de inicio del periodo descrito de manera consecutiva hasta completar el tamaño de muestra (en pacientes con varios cultivos positivos se tomó solamente el primer cultivo).

A los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad se les recolectaron los datos de la historia clínica electrónica del sistema SAP, de acuerdo a lo descrito en la Tabla 1. Se registraron los Casos con aislamiento de enterobacterias productora de BLEE y los Controles de pacientes con cultivo de enterobacterias negativos para patrón BLEE. Los Controles se seleccionaron de la base de datos del laboratorio clínico pareados con su respectivo Caso por el mismo mes y servicio al momento de la toma del cultivo. Se seleccionaron los Controles más cercanos a la fecha de cultivo del Caso correspondiente.

3.3.4 Plan de análisis

Se desarrolló un modelo de predicción, se incluyeron las variables descritas en la Taba 1. Se realizó un análisis descriptivo de datos, para variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas, se aplicó la prueba Chi^2 o test exacto de Fisher para estimar diferencias entre grupos. Para variables cuantitativas continuas se validaron los supuestos de normalidad a partir de la prueba Shapiro-Wilk. En variables con distribución normal se calcularon promedios y desviaciones estándar, de lo contrario, se estimaron medianas y rangos. Para establecer comparaciones entre grupos se aplicó la prueba T – Student o U-Mann-Whitney según la distribución. En el análisis bivariado, aquellas variables con valores de significación menores de 0.15 se incorporaron en el análisis multivariable de regresión logística condicional. Las variables que se incorporaron en el modelo final se seleccionaron mediante una estrategia “stepwise”, manteniendo valores de probabilidad de entrada de 0.15. El modelo final se transformó en una puntaje crudo: asignando un puntaje igual para cada variable, y también en un puntaje ponderado: cada variable con puntaje calculado mediante la división de cada coeficiente de regresión por la mitad del coeficiente más pequeño redondeado al entero más cercano(60). El poder

predictivo del modelo se determinó mediante el cálculo sensibilidad, especificidad y Área Bajo la Curva de Característica Operativa del Receptor (AUC-ROC**)**. Dada la naturaleza ordinal de las puntuaciones, la estimación de las curvas ROC tuvo en cuenta aproximaciones libres de distribución paramétrica(58). Los puntos óptimos de corte se establecieron mediante el método propuesto por Liu(61). Adicionalmente se estimaron valores de sensibilidad y especificidad con diferentes puntos de corte. Todos los procedimientos de análisis estadístico se realizaron con el programa Stata 13®. Excepto para los procedimientos "stepwise" se utilizaron valores de significación del 5% y se probaron hipótesis a dos colas.

3.4 Fase 2 o fase de Validación

Estudio de prueba diagnóstica sobre una Cohorte de pacientes admitidos al INC entre el 1 de enero de 2016 al el 31 de diciembre de 2017 con aislamiento de enterobacterias en cultivo de cualquier muestra clínica. No se incluyeron pacientes que participaron en la Fase 1 o de Derivación.

3.4.1 Tamaño de muestra

Se incluyeron 985 pacientes oncológicos admitidos al INC, el tamaño de la muestra se basó en una sensibilidad y especificad estimadas del sistema de puntación de 80%, una prevalencia aproximada de infecciones por Enterobacterias BLEE del 25%(3,62) y una precisión del 5% alrededor del estimador.

3.4.2 Variables de estudio

Se incluyeron las variables de estudio evaluadas en la fase 1 o de Derivación que estuvieron asociadas independientemente al aislamiento de Enterobacterias BLEE en el análisis multivariable.

3.4.3 Intervenciones del estudio

Se tomaron los datos proporcionados por el laboratorio de microbiología del INC de los pacientes con aislamiento microbiológico de Enterobacterias en cultivos de cualquier muestra clínica entre el 1 de enero de 2016 al el 31 de diciembre de 2017. A los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad, incluido no haber participado en la

fase 1, se les recolectaron los datos de la historia clínica electrónica del sistema SAP relacionado con las variables definidas por el estudio. Se aplicó la escala de puntuación con puntaje crudo y ponderado desarrollada en la Fase 1 o de Derivación y se comparó con el resultado del aislamiento del microbiológico. El resultado de susceptibilidad de los cultivos se registró después de la recolección de las variables clínicas de interés. Con los datos obtenidos se realizarán los cálculos estadísticos descritos en el apartado de plan de análisis.

3.4.4 Plan de análisis

Se aplicó el sistema de puntuación crudo y ponderado derivado con los datos obtenidos en la primera fase, el resultado se comparó con resultado de susceptibilidad del aislamiento microbiológico. Los mismos procedimientos descritos en la fase 1 de Derivación se utilizaron para establecer la capacidad de discriminación del modelo y el rendimiento operativo en la Cohorte de Validación. Todos los procedimientos de análisis estadístico se realizaron con el programa Stata 13®, se utilizaron valores de significación del 5% y se probarán hipótesis a dos colas.

3.5 Procedimientos

No se realizó ningún procedimiento invasivo a los pacientes. Se tomaron los datos suministrados por el laboratorio de microbiología de pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se realizó revisión de historia clínica electrónica en el sistema SAP para obtener datos clínicos requeridos. No se obtuvo ninguna muestra clínica, solo se analizaron los reportes del laboratorio de microbiología del INC. Las muestras incluidas en este registro corresponden a cultivos que se llevaron a cabo de acuerdo con los protocolos institucionales y según el criterio del médico tratante de cada paciente considerando la posibilidad de enfermedad infecciosa.

3.5.1. Análisis microbiológico

En el Instituto Nacional de Cancerología y para este estudio se empleó el sistema Vitek 2 (bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO) o Phoenix (Becton Dickinson Microbiology Systems) (fluorimetría y colorimetría para identificación y colorimetría y turbidimetría para susceptibilidad). Se realizó la detección fenotípica según recomendaciones y puntos de

corte para cefotaxime y ceftazidima y la combinación de ambas con ácido clavulánico según el panel Phoenix 100 y Vitek 2 acorde con recomendaciones y puntos de corte vigentes del CLSI para Colombia sin ser necesaria confirmación por biología molecular(63).

3.6 Conducción del estudio

3.6.1. Sitio de investigación

El presente estudio se realizó a partir de la revisión de datos dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, se revisaron las bases de datos del microbiología proporcionadas por el laboratorio clínico del INC y las historias clínicas electrónicas del programa SAP. Se utilizaron los computadores del servicio de Infectología con el fin de garantizar la captación de la totalidad de los pacientes requeridos, la adecuada recolección de las variables del estudio para cada uno de los individuos y la custodia de los datos. Dado que no se requirió toma ni procesamiento de muestras, el estudio no requirió de una infraestructura especial para su desarrollo.

3.6.2 Archivo de datos y sistematización

Para cada uno de los pacientes identificados se diligenció un formato de recolección de información con las variables de interés (Anexo A y B), las cuales posteriormente se registraron electrónicamente en el programa RedCap. Solo tuvo acceso a la información el grupo de investigadores mientras se realizó la recolección de datos.

3.6.3 Aseguramiento y control de la calidad

El estudio contó con el sistema de monitoria de datos de investigación del INC. En cada fase del estudio un monitor asignado por el INC seleccionó de manera aleatoria un número correspondiente al 20% de los pacientes registrados. Los datos registrados en el sistema RedCap de los pacientes seleccionados fueron revisados en conjunto con el monitor, se verificó en la base de datos de microbiología y en sistema de historia clínica electrónico la validez de los datos. Una vez verificados los datos se dio cierre a la base de datos en el sistema RedCap.

3.6.4 Confidencialidad

El grupo investigador en conjunto se comprometió a garantizar la confidencialidad de los datos durante todo el proceso del estudio. Se tomaron las medidas necesarias para mantener el anonimato de los participantes en el estudio. Cada participante fue identificado con un código numérico que se utilizó en los formatos de recolección de información y en las bases de datos. No se incluyó información identificable de los participantes. El nombre de los participantes no aparecerá en ningún informe publicado ni en presentaciones de los resultados. El manejo de la información estará limitado a los investigadores en las diferentes etapas definidas dentro del proceso de investigación.

3.6.3 Consideraciones éticas

Según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia(64) la presente investigación se considera un estudio sin riesgo dado que es un estudio retrospectivo, sin ninguna intervención sobre variables fisiológicas, biológicas, sicológicas o sociales de los pacientes y la fuente de consecución de datos es la revisión de historias clínicas, la cual, no afecta aspectos sensitivos de la conducta de los individuos participantes en el estudio. Dado lo anterior y en consenso con la Pauta No. 4 del CIOMS(65) podría omitirse la realización de consentimiento informado ya que la misma es difícil de garantizar por el carácter retrospectivo y podría limitar la obtención de los datos requeridos para el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigaciones del INC y se dio aprobación para excluir la aplicación de consentimiento informado.

3.6.4 Financiación

Este trabajo fue financiado por HERMES en la convocatoria nacional de proyectos para el fortalecimiento de la investigación, creación e innovación de la Universidad Nacional de Colombia 2016-2018, código HERMES: 35435, código QUIPU: 202010026772. El contenido es responsabilidad de los autores y no representa necesariamente la postura oficial de la Universidad Nacional de Colombia.

4. Resultados

4.1 Resultados de la Fase 1 de Derivación

Un total de 280 pacientes con cultivo positivo para Enterobacterias BLEE cumplieron los criterios de elegibilidad para la fase de Derivación del estudio. Se excluyó en la fase de análisis a 15 pacientes que tenían perfil de susceptibilidad con resistencia para BLEE y además para carbapenemicos, resultando un total de 265 Casos. Se buscaron 2 Controles para cada Caso pareados por mes y sala de hospitalización. Para 180 Casos se encontraron sus respectivos 2 controles, en los 85 Casos restantes solo se encontró 1 Control que cumplió todos los criterios de elegibilidad. En total se incluyeron 710 pacientes en la fase de Derivación.

La edad promedio (+/- DS) para los Casos fue de 51 +/- 21 años, más de la mitad fue mayor de 56 años. Los hombres representaron el 56%, la mayoría (87%) de los Casos fue admitido desde el servicio de urgencias, presentaban un tumor solido (70%) y la malignidad se encontraba activa (92%). La infección por *E.coli* y *Klebsiella spp.* fueron las más frecuentes y representaron 98% de los aislamientos microbiológicos de los Casos. La tabla 4-1. resume las principales características demográficas, clínicas y microbiológicas de los Casos y los Controles.

En el análisis bivariado, el aislamiento de Enterobacterias BLEE estuvo asociado significativamente a las Mujeres (p=0.00), Admisión como paciente remitido (p=0.000), Neoplasia en remisión (p=0.031), Hospitalización durante el último año (p=0.000), Hospitalización prolongada (p=0.000), Terapia inmunosupresora durante los 3 meses previos (p=0.002), No recibir Quimioterapia durante los 3 meses previos (p=0.046), Neutropenia (p=0.019), Procedimientos quirúrgicos en el último año (p=0.003), Uso de dispositivos invasivos (p=0.000), Exposición a cualquier antibiótico (p=0.000), Exposición a Betalactámicos (p=0.000).

Tabla 4-1. Características de pacientes oncológicos con aislamiento de Enterobacterias, categorizado por Casos (BLEE) y Controles (no-BLEE). Fase 1 - Derivación.

Variable	Casos (BLEE)	Controles (no-BLEE)	
Total, No. (%)	**265 (37)**	**445 (63)**	***p***
Demográficos			
Edad, mediana (IQR), años	56 (39 - 67)	60 (47 – 70)	0.009
Edad ≥70 años	49 (18)	114 (25)	0,029
Hombres	148 (56)	286 (64)	0.026
Admisión como paciente ambulatorio	231 (87)	425 (96)	0.000
Tumor solido	186 (70)	336 (76)	
Malignidad hematológica	79 (30)	109 (34)	0.120
Neoplasia activa al momento del cultivo	245 (92)	428 (96)	
Neoplasia en remisión al momento del cultivo	20 (8)	17 (4)	0.031
Comorbilidades			
Infarto agudo de miocardio	6 (1,5)	7 (2,2)	0,05
Falla cardiaca sintomática	5 (1,8)	9 (2)	0,9
Enfermedad arterial periférica	1 (0,38)	1 (0,22)	0,711
Enfermedad cerebrovascular	2 (0,7))	3 (0,6))	0,901
Demencia	2 (0,7)	4 (0,9)	0,839
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	14 (5,2)	18 (4,0)	0,442
Enfermedad del tejido conectivo	2 (0,7)	8 (1,8)	0,254
Enfermedad acido-péptica	2 (0,7)	3 (0,6)	0,901
Enfermedad hepática crónica	5 (1,8)	6 (1,3)	0,574
Diabetes mellitus	18 (6,7)	44 (9,8)	0,158
Hemiplejia	9 (3,4)	12 (2,7)	0,595
Enfermedad renal	20 (7,5)	28 (6,2)	0,519
Metástasis	85 (32)	135 (30)	0,628
SIDA	4 (1,5)	3 (0,6)	0,276
Índice de comorbilidad de Charlson ≥4	104 (39)	167 (36)	0,649
Intervenciones médicas			
Hospitalización durante los 12 meses previos	223 (84)	264 (59)	0
Hospitalización prologada (≥7 días)	119 (45)	141 (32)	0.000
Terapia inmunosupresora durante los 3 meses previos	27 (10)	19 (4)	0,002
Radioterapia durante los 3 meses previos	23 (9)	43 (10)	0.662
Quimioterapia durante los 3 meses previos	89 (34)	183 (41)	0.046
Neutropenia al momento del cultivo	59 (22)	68 (15)	0.019
Procedimientos quirúrgicos durante los 12 meses previos	130 (49)	168 (38)	0.003
Dispositivos invasivos al momento del cultivo (catéter venoso central, catéter de diálisis, drenes quirúrgicos, sonda vesical, nefrostomía, sonda nasogástrica)	146 (55)	177 (40)	0.000
Sonda vesical durante los últimos 30 días	93 (35)	127 (29)	0,068
Antibiótico recibido durante el mes previo al cultivo índice			
Cualquier antibiótico	102 (38)	108 (24)	0,000
Betalactámicos	80 (31)	82 (18)	0,000
Aminoglucósidos	5 (2)	2 (0,4)	0,108
Quinolonas	10 (3,8)	8 (1,8)	0,136
Carbapenemicos	26 (10)	16 (3,6)	0,001
Sulfas	11 (4)	7 (1,5)	0,045
Otros	21 (8)	23 (5)	0,125
Microorganismo aislado			
E. coli.	166 (63)	299 (67)	
Klebsiella spp.	92 (35)	80 (18)	
Proteus spp.	3 (1)	55 (12)	
Otros	4 (2)	11 (2)	0.000

En el análisis multivariable de regresión logística condicional, ocho variables estuvieron asociadas de manera independiente con la presencia de aislamiento microbiológico de Enterobacterias BLEE: Hospitalización durante el último año (p=0.000), Hospitalización prolongada (p=0.000), Terapia inmunosupresora durante los 3 meses previos (p=0.003), Neutropenia (p=0.017), Exposición a Betalactámicos en el mes previo (p=0.022), Uso de dispositivos invasivos (p=0.038), Neoplasia en remisión (p=0.012) y No uso de quimioterapia en los últimos 3 meses (p=0.004) (Tabla 4-2).

Tabla 4-2. Análisis de regresión logística condicional de factores de riesgo para aislamiento de enterobacterias productora de BLEE. Fase 1 - Derivación.

Variable	Odds ratio ajustado (IC 95%)	*p*	Coeficiente de regresión	Puntaje ponderado	Puntaje crudo
Hospitalización prologada (≥7 días)	5,39 (2,46 – 11,80)	0.000	1,68	8	1
Hospitalización durante los 12 meses previos	4,87 (2,99 – 7,93)	0.000	1,58	7	1
Terapia inmunosupresora durante los 3 meses previos	2,97 (1,44 – 6,08)	0,003	1,08	5	1
Neutropenia	1,90 (1,12 – 3,24)	0,017	0,64	3	1
Betalactámicos durante el mes previo	1,61 (1,06 – 2,42)	0,022	0,47	2	1
Dispositivos invasivos al momento del cultivo (catéter venoso central, catéter de diálisis, drenes quirúrgicos, sonda vesical, nefrostomía, sonda nasogástrica)	1,51 (1,01 – 2,25)	0,038	0,41	2	1
Neoplasia en remisión	2,78 (1,25 – 6,17)	0,012	1,02	5	1
No quimioterapia durante los 3 meses previos	1,90 (1,22 – 2,97)	0,004	0,64	3	1

4.1.1 Resultados de la Fase 1 de Derivación - Puntaje crudo

El sistema de puntuación crudo puede tomar valores de 0 a 8 puntos. Con este sistema de puntuación los Casos tuvieron en promedio 4.05 +/- 1.11 puntos y los controles 3.23 +/- 1.23 puntos (p=0.000). La figura 4-1. muestra la distribución del puntaje crudo entre Casos y Controles.

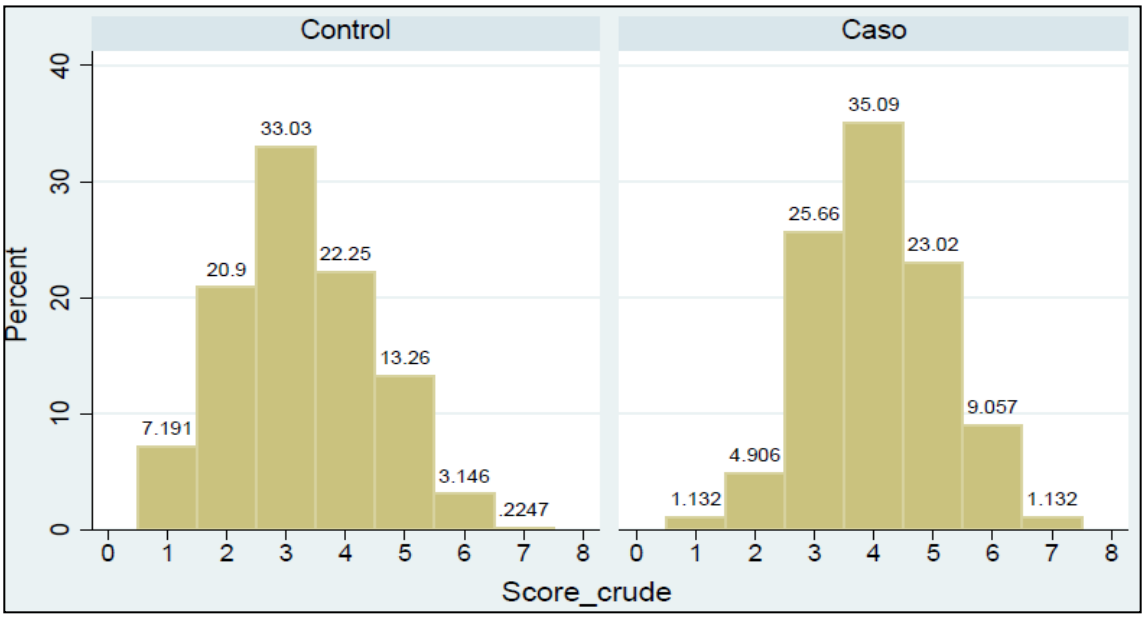


Figura 4-1. Distribución del puntaje en Casos y Controles en el modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 1 - Derivación.

El puntaje crudo logró una capacidad aceptable para discriminar los pacientes con aislamiento BLEE de pacientes sin aislamiento BLEE (AUC-ROC: 0.684 IC 95% 0.646 - 0.722).

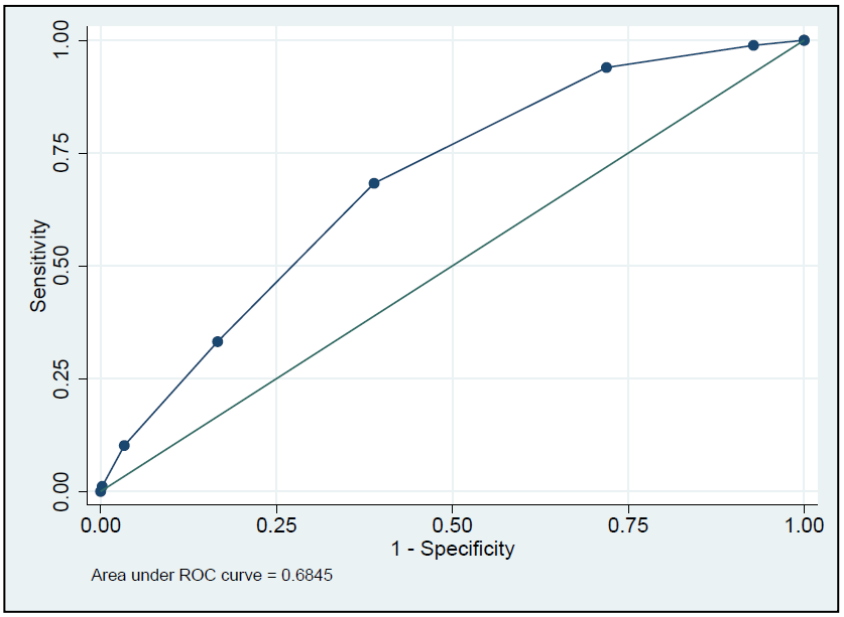


Figura 4-2. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje crudo. Fase 1 - Derivación.

El puntaje con mejor rendimiento operativo fue ≥ 4 puntos, con una sensibilidad de 68%, especificidad de 61% y exactitud de 63%. La Tabla 4-3 describe el rendimiento operativo del puntaje crudo con diferentes puntos de corte.

Tabla 4-3. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 1 - Derivación.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	LR+	LR-
(>= 1)	100.00%	0.00%	37.32%	1.000	
(>= 2)	98.87%	7.19%	41.41%	1.065	0.157
(>= 3)	93.96%	28.09%	52.68%	1.306	0.2149
(>= 4)	68.30%	61.12%	63.80%	1.756	0.5186
(>= 5)	33.21%	83.37%	64.65%	1.996	0.8011
(>= 6)	10.19%	96.63%	64.37%	3.022	0.9294
(>= 7)	1.13%	99.78%	62.96%	5.037	0.9909
(8)	0.00%	100.00%	62.68%		1.000

4.1.2 Resultados de la Fase 1 de Derivación - Puntaje ponderado

El sistema de puntuación ponderado puede tomar valores de 0 a 35 puntos. Con este sistema de puntuación los Casos tuvieron en promedio 15.3 +/- 3.66 puntos y los

controles 12.5 +/- 4.3 puntos (p=0.000). La figura 4-3. muestra la distribución del puntaje ponderado entre Casos y Controles.

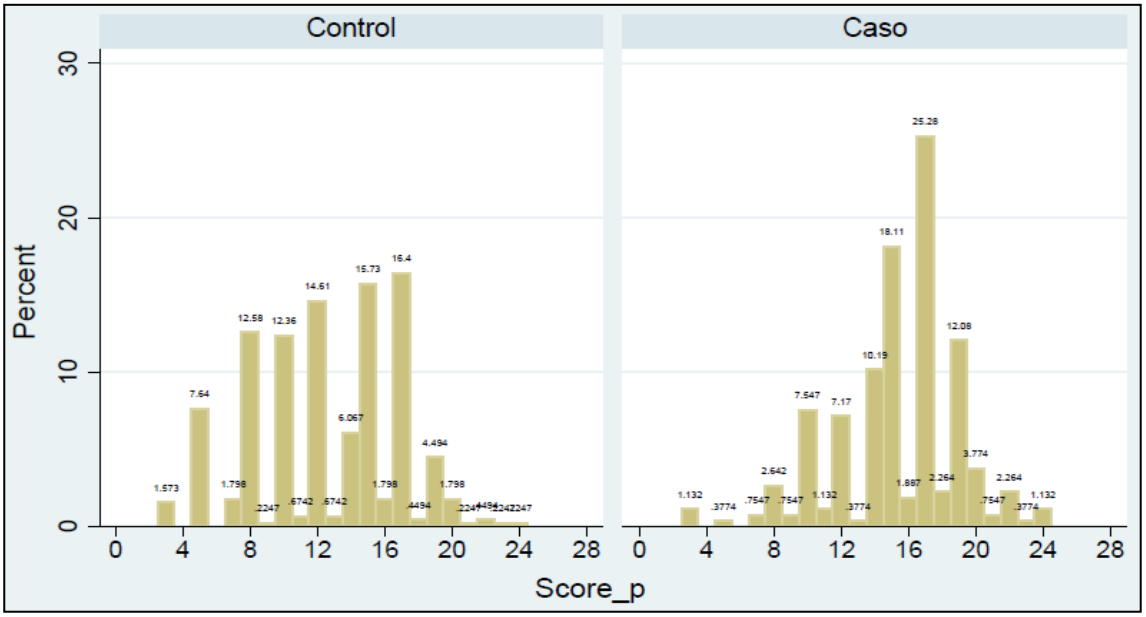


Figura 4-3. Distribución del puntaje en Casos y Controles en el modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 1 - Derivación.

El puntaje ponderado logró una capacidad aceptable para discriminar los pacientes con aislamiento BLEE de pacientes sin aislamiento BLEE (AUC-ROC: 0.687 IC 95% 0.648 - 0.726).

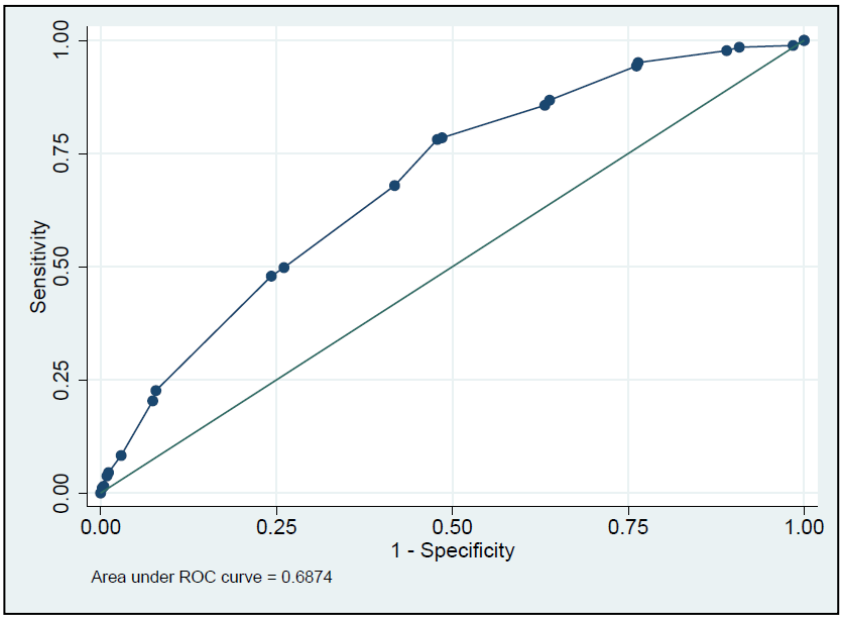


Figura 4-4. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje ponderado. Fase 1 - Derivación.

El puntaje con mejor rendimiento operativo fue ≥ 14 puntos, con una sensibilidad de 78%, especificidad de 52% y exactitud de 61%. La Tabla 4-4 describe el rendimiento operativo del puntaje ponderado con diferentes puntos de corte.

Tabla 4-4. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 1 - Derivación.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	LR+	LR-
(>= 3)	100.00%	0.00%	37.32%	1.000	
(>= 5)	98.87%	1.57%	37.89%	1.004	0.7197
(>= 7)	98.49%	9.21%	42.54%	1.084	0.1638
(>= 8)	97.74%	11.01%	43.38%	1.098	0.2056
(>= 9)	95.09%	23.60%	50.28%	1.244	0.2079
(>= 10)	94.34%	23.82%	50.14%	1.238	0.2376
(>= 11)	86.79%	36.18%	55.07%	1.360	0.3651
(>= 12)	85.66%	36.85%	55.07%	1.356	0.3891
(>= 13)	78.49%	51.46%	61.55%	1.617	0.4180
(>= 14)	78.11%	52.13%	61.83%	1.631	0.4198
(>= 15)	67.92%	58.20%	61.83%	1.625	0.5511
(>= 16)	49.81%	73.93%	64.93%	1.910	0.6788
(>= 17)	47.92%	75.73%	65.35%	1.974	0.6876
(>= 18)	22.64%	92.13%	66.20%	2.878	0.8396
(>= 19)	20.38%	92.58%	65.63%	2.747	0.8600
(>= 20)	8.30%	97.08%	63.94%	2.841	0.9446
(>= 21)	4.53%	98.88%	63.66%	4.030	0.9656
(>= 22)	3.77%	99.10%	63.52%	4.198	0.9710
(>= 23)	1.51%	99.55%	62.96%	3.358	0.9894
(>= 24)	1.13%	99.78%	62.96%	5.037	0.9909
(> 24)	0.00%	100.00%	62.68%		1.000

4.2 Resultados de la Fase 2 de Validación

De manera consecutiva, desde el 1 Enero de 2016 al 26 de Diciembre de 2017, se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad y que no se hubieran incluido en la Fase 1 del estudio. Se completó el tamaño de muestra de 985 pacientes oncológicos con cultivo positivo para Enterobacterias para conformar la cohorte de la fase de Validación del estudio. Se registraron para la cohorte de Validación los datos de las variables encontradas como significativas en la Fase 1 del estudio.

La edad promedio (+/- DS) de la cohorte fue de 58 +/-20 años, más de la mitad fue mayor de 58 años. Los hombres representaron el 39%, la mayoría (51%) fue admitido desde el servicio de urgencias. La infección por *E.coli* y *Klebsiella spp.* fueron las más frecuentes y representaron 83% de los aislamientos microbiológicos. La prevalencia de aislamientos BLEE fue del 19%. La tabla 4-5. resume las principales características demográficas, clínicas y microbiológicas de la población de la Fase 1 - Derivación y la Fase 2 - Validación.

Tabla 4-5. Características de pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias, categorizado por Fase 1-Derivación y Fase 2-Validación.

Variable	Fase 1 - Derivación	Fase 2 - Validación	
	Total	Total	p
Total, No. (%)	**710**	**985**	
BLEE	265 (37)	188 (19)	NA
Edad, mediana (IQR), años	59 (44 - 68)	58 (44 – 70)	0.575
Hombres	434 (61)	389 (39)	0.000
Sala de hospitalización (urgencias) al momento del cultivo	346 (49)	498 (51)	0.579
Hospitalización prologada (≥7 días)	260 (37)	316 (32)	0.052
Hospitalización durante los 12 meses previos	487 (69)	671 (68)	0.838
Terapia inmunosupresora durante los 3 meses previos	46 (6)	14 (1)	0.000
Quimioterapia durante los 3 meses previos	272 (38)	409 (42)	0.183
Dispositivos invasivos al momento del cultivo (catéter venoso central, catéter de diálisis, drenes quirúrgicos, sonda vesical, nefrostomía, sonda nasogástrica)	323 (45)	446 (45)	0.930
Neoplasia en remisión al momento del cultivo	37 (5)	41 (4)	0.309
Neutropenia al momento del cultivo	127 (18)	125 (13)	0.003
Betalactámicos	162 (23)	148 (15)	0.000
Microorganismo aislado			
E. coli.	465 (65)	639 (65)	0.000
Klebsiella spp.	172 (24)	181 (18)	
Proteus spp.	58 (8)	99 (10)	
Otros	15 (2)	66 (7)	

En la cohorte de Validación en el grupo de pacientes con aislamiento de Enterobacterias BLEE en comparación con la población de Casos (BLEE positivo de la Fase 1) hubo una proporción más grande de mujeres (p=004), menor frecuencia de hospitalización durante el último año (p=0.000), menor frecuencia de uso de terapia inmunosupresora (p=0.001) y menor frecuencia de aislamiento de *Klebsiella spp. (p=0.000).* La tabla 4-6. compara las principales características demográficas, clínicas y microbiológicas de la población de Casos (BLEE) de la Fase 1 - Derivación y pacientes con aislamiento BLEE de la Fase 2 - Validación.

Tabla 4-6. Características de pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias BLEE, categorizado Fase 1-Derivación y Fase 2-Validación.

Variable	Fase 1 - Derivación	Fase 2 - Validación	
	Casos (BLEE)	Cohorte (BLEE)	p
Total, No. (%)	**265 (37)**	**188 (19)**	
Edad, mediana (IQR), años	56 (39 - 67)	55 (38 – 67)	0.850
Hombres	148 (56)	80 (43)	0.004
Sala de hospitalización (urgencias) al momento del cultivo	122 (46)	93 (49)	0.460
Hospitalización prologada (≥7 días)	119 (45)	72 (38)	0.182
Hospitalización durante los 12 meses previos	223 (84)	129 (69)	0.000
Terapia inmunosupresora durante los 3 meses previos	27 (10)	4 (2)	0.001
Quimioterapia durante los 3 meses previos	89 (34)	79 (42)	0.052
Dispositivos invasivos al momento del cultivo (catéter venoso central, catéter de diálisis, drenes quirúrgicos, sonda vesical, nefrostomía, sonda nasogástrica)	146 (55)	98 (52)	0.486
Neoplasia en remisión al momento del cultivo	20 (8)	11 (6)	0.494
Neutropenia al momento del cultivo	59 (22)	28 (15)	0.054
Betalactámicos	80 (31)	49 (26)	0.320
Microorganismo aislado			
E. coli.	166 (63)	134 (71)	0.000
Klebsiella spp.	92 (35)	33 (18)	
Proteus spp.	3 (1)	5 (3)	
Otros	4 (2)	16 (9)	

4.2.1 Resultados de la Fase 2 de Validación - Puntaje crudo

El sistema de puntuación crudo puede tomar valores de 0 a 8 puntos. Con este sistema de puntuación los pacientes con aislamiento de Enterobacterias BLEE tuvieron en promedio 2.9 +/- 1.3 puntos y los pacientes con aislamiento de Enterobacterias sensibles 2.4 +/- 1.2 puntos (p=0.000). La figura 4-5. muestra la distribución del puntaje crudo entre pacientes con aislamiento BLEE y sensibles.

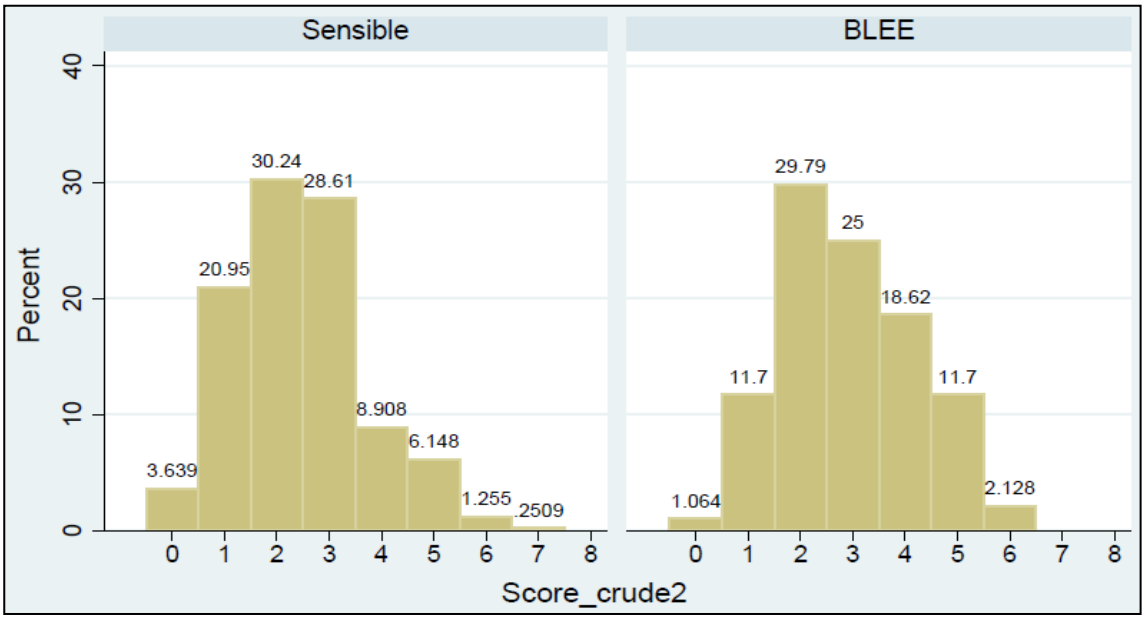


Figura 4-5. Distribución del puntaje en aislamiento sensible y BLEE del modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 2 - Validación.

El puntaje crudo logró una capacidad baja-aceptable para discriminar los pacientes con aislamiento BLEE de pacientes sin aislamiento BLEE (AUC-ROC: 0.6042 IC 95% 0.560 - 0.647).

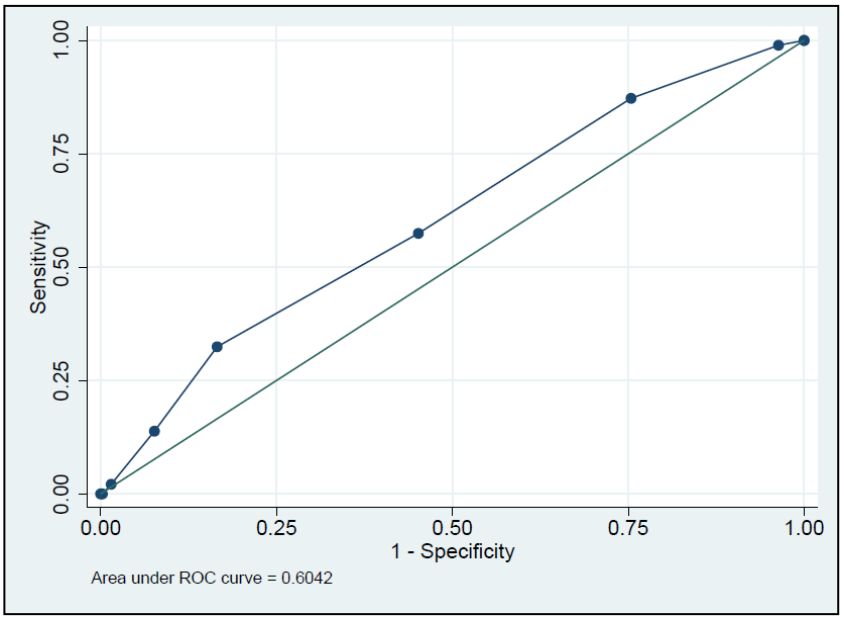


Figura 4-6. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje crudo. Fase 2 - Validación.

Utilizando el puntaje con mejor rendimiento operativo determinado en la Fase 1 (≥ 4 puntos), se obtuvo una sensibilidad de 32%, especificidad de 83% y exactitud de 73%. La Tabla 4-7 describe el rendimiento operativo del puntaje crudo con diferentes puntos de corte.

Tabla 4-7. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje crudo. Fase 2 - Validación.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	19.09%	1.000	
(>= 1)	98.94%	3.64%	21.83%	1.026	0.2924
(>= 2)	87.23%	24.59%	36.55%	1.156	0.5191
(>= 3)	57.45%	54.83%	55.33%	1.271	0.7761
(>= 4)	32.45%	83.44%	73.71%	1.959	0.8096
(>= 5)	13.83%	92.35%	77.36%	1.806	0.9331
(>= 6)	2.13%	98.49%	80.10%	1.413	0.9937
(8)	0.00%	99.75%	80.71%	0.000	1.000

4.2.2 Resultados de la Fase 2 de Validación - Puntaje ponderado

El sistema de puntuación ponderado puede tomar valores de 0 a 35 puntos. Con este sistema de puntuación los pacientes con aislamiento de Enterobacterias BLEE tuvieron en promedio 8.9 +/- 3.9 puntos y los pacientes con aislamiento de Enterobacterias sensibles 8.2 +/- 3.8 puntos (p=0.026). La figura 4-7. muestra la distribución del puntaje ponderado entre pacientes con aislamiento sensible y BLEE.

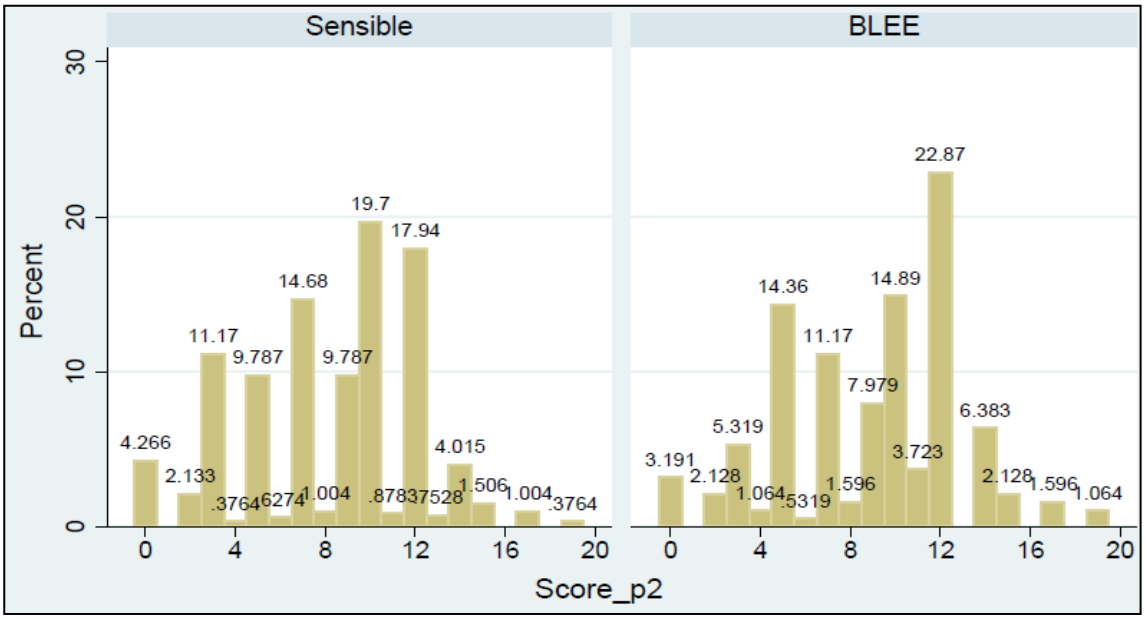


Figura 4-7. Distribución del puntaje en aislamiento sensible y BLEE del modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 2 - Validación.

El puntaje ponderado logró una capacidad baja para discriminar los pacientes con aislamiento BLEE de pacientes sin aislamiento BLEE (AUC-ROC: 0.5513 IC 95% 0.505 - 0.597).

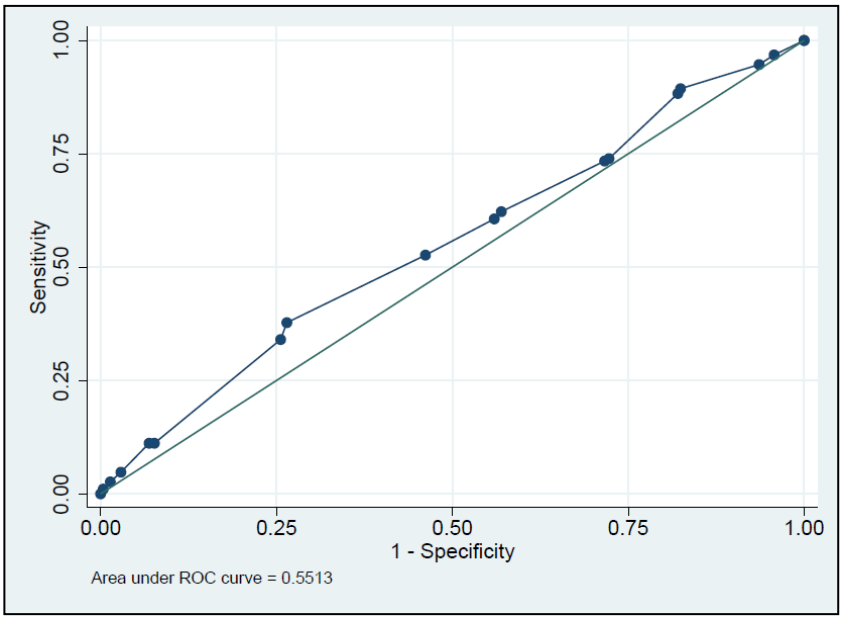


Figura 4-8. Análisis de Curva de Característica Operativa del Receptor con puntaje ponderado. Fase 2 - Validación.

Utilizando el puntaje con mejor rendimiento operativo determinado en la Fase 1 (≥ 14 puntos), se obtuvo una sensibilidad de 11%, especificidad de 93% y exactitud de 77%. La Tabla 4-8 describe el rendimiento operativo del puntaje ponderado con diferentes puntos de corte.

Tabla 4-8. Rendimiento operativo del modelo de predicción con puntaje ponderado. Fase 2 - Validación.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	19.09%	1.000	
(>= 2)	96.81%	4.27%	21.93%	1.011	0.7481
(>= 3)	94.68%	6.40%	23.25%	1.011	0.8312
(>= 4)	89.36%	17.57%	31.27%	1.084	0.6056
(>= 5)	88.30%	17.94%	31.37%	1.076	0.6522
(>= 6)	73.94%	27.73%	36.55%	1.023	0.9399
(>= 7)	73.40%	28.36%	36.95%	1.024	0.9379
(>= 8)	62.23%	43.04%	46.70%	1.092	0.8775
(>= 9)	60.64%	44.04%	47.21%	1.083	0.8938
(>= 10)	52.66%	53.83%	53.60%	1.140	0.8795
(>= 11)	37.77%	73.53%	66.70%	1.426	0.8464
(>= 12)	34.04%	74.40%	66.70%	1.330	0.8865
(>= 13)	11.17%	92.35%	76.85%	1.459	0.9619
(>= 14)	11.17%	93.10%	77.46%	1.618	0.9541
(>= 15)	4.79%	97.11%	79.49%	1.658	0.9804
(>= 17)	2.66%	98.62%	80.30%	1.927	0.9870
(>= 19)	1.06%	99.62%	80.81%	2.826	0.9931
(> 19)	0.00%	100.00%	80.91%		1.000

4.2.2 Distribución del puntaje crudo y ponderado en población de Fase 1 de Derivación y Fase 2 de Validación.

Utilizando el puntaje con mejor rendimiento operativo para el puntaje crudo (≥ 4 puntos), se observa que los verdaderos positivos (VP) en la Fase 1 fueron el 68% pero los falsos positivos (FP) fueron 38%; en la Fase 2 fueron 31% y 16% respectivamente.

Para la fase de Derivación el punto de corte de ≥1 muestra VP: 100%, FP: 100%, FN:0% y VN:0%. El punto de corte ≥7 muestra VP:1%, FP:0%, FN:99% y VN: 100%. La Tabla 4-9 describe el número de casos y controles de acuerdo a cada punto de corte del puntaje crudo.

Tabla 4-9. Número de pacientes según el puntaje crudo en la población de Fase 1 de Derivación y de Fase 2 de Validación.

Puntaje crudo	Fase 1 - Derivación Número de pacientes (%)			Fase 2 - Validación Número de pacientes (%)		
	Casos	Controles	Total	BLEE	Sensible	Total
0	0 (0)	0 (0)	0	2 (1)	29 (3)	31
1	3 (1)	32 (7)	35	22 (11)	167 (20)	189
2	13 (5)	93 (20)	106	56 (29)	241 (30)	297
3	68 (25)	147(33)	215	47 (25)	228 (28)	275
4	93 (35)	99 (22)	192	35 (18)	71 (9)	106
5	61 (23)	59 (13)	120	22 (11)	49 (6)	71
6	24 (9)	14 (3)	38	4 (2)	10 (1)	14
7	3 (1)	1 (0)	4	0 (0)	2 (0)	2
Total	265	445	710	188	797	985

Utilizando el puntaje con mejor rendimiento operativo para el puntaje ponderado (≥ 14 puntos), se observa que los verdaderos positivos en la Fase 1 fueron el 77% pero los falsos positivos fueron 46%; en la Fase 2 fueron 12% y 7% respectivamente.

Para la fase de Derivación el punto de corte de ≥3 muestra VP: 100%, FP: 100%, FN:0% y VN:0%. El punto de corte ≥24 muestra VP:1%, FP:0%, FN:99% y VN: 100%. La Tabla 4-10 describe el número de casos y controles de acuerdo a cada punto de corte del puntaje ponderado.

Tabla 4-10. Número de pacientes según el puntaje ponderado en la población de Fase 1 de Derivación y de Fase 2 de Validación.

Puntaje ponderado	Fase 1 - Derivación Número de pacientes (%)			Fase 2 - Validación Número de pacientes (%)		
	Casos	Controles	Total	BLEE	Sensible	Total
0	0 (0)	0 (0)	0	6 (3	34 (4)	40
2	0 (0)	0 (0)	0	4 (2)	17 (2)	21
3	3 (1)	7 (2)	10	10 (5)	89 (11)	99
4	0 (0)	0 (0)	0	2 (1)	3 (0)	5
5	1 (0)	34 (8)	35	27 (4)	78 (10)	105
6	0 (0)	0 (0)	0	1 (1)	5 (1)	6
7	2 (1)	8 (2)	10	21 (11)	117 (15)	138
8	7 (3)	56 (13)	63	3 (2)	8 (1)	11
9	2 (1)	1 (0)	3	15 (8)	78 (10)	93
10	20 (8)	55 (12(	75	28 (15)	157 (20)	185
11	3 (1)	3 (1)	6	7 (4)	7 (1)	14
12	19 (7)	65 (15)	84	43 (23)	143 (18)	186
13	1 (0)	3 (1)	4	0 (0)	6 (1)	6
14	27 (10)	27 (6)	54	12 (6)	32 (4)	44
15	48 (18)	70 (16)	118	4 (2)	12 (2)	16
16	5 (2)	8 (2)	13	0(0)	0 (0)	0
17	67 (25)	73 (16)	140	3 (2)	8 (1)	11
18	6 (2)	2 (0)	8	0 (0)	0 (0)	0
19	32 (12)	20 (4)	52	2 (2)	3 (0)	5
20	10 (4)	8 (2)	18	0 (0)	0 (0)	0
21	2 (1)	1 (0)	3	0 (0)	0 (0)	0
22	6 (2)	2 (0)	8	0 (0)	0 (0)	0
23	1 (0)	1 (0)	2	0 (0)	0 (0)	0
24	3 (1)	1 (0)	4	0 (0)	0 (0)	0
Total	265	445	710	188	797	985

5. Discusión

Las infecciones por Enterobacterias BLEE han venido en aumento en los últimos años y son causa importante de infecciones hospitalarias y también adquiridas en la comunidad(1,3,4,16,44,66). El estado de portador en población sana a nivel mundial se estima en 14%, pero en algunas regiones puede ser tan alto como 46% (2), lo cual implica un alto riesgo de infecciones por gérmenes resistentes en pacientes que ingresan desde la comunidad a los centros de atención. En poblaciones de mayor riesgo para colonización como la población con malignidades solidas o hematológicas la colonización es mayor, con una prevalencia de 19%(44). Para Colombia no existen datos de tamización en población general sobre la colonización por Enterobacterias BLEE, sin embargo se pueden aproximar los datos reportados en el estudio de pacientes con infección del tracto urinario de inicio comunitario que consultaron a hospitales de Colombia, donde la resistencia a cefalosporinas de tercera generación osciló entre 3,4 hasta 17,2% dependiendo de los gérmenes(4).

Tanto en población general como en población con cáncer se reconoce a la colonización por Enterobacterias BLEE como un factor de riesgo muy importante para el posterior desarrollo de infecciones o bacteriemia por estos gérmenes (16,21,48), así mismo se reconocen otros factores relacionados con las características clínicas de los pacientes, los riesgos del entorno epidemiológico y los diferentes procedimientos relacionados con la atención en salud como factores de riesgo para infección por Enterobacterias BLEE(9).

Las infecciones por Enterobacterias BLEE se relacionan con peores desenlaces clínicos y económicos, además de mayor riesgo de que los pacientes no reciban de manera empírica cubrimiento antibiótico adecuado (5). Los antibióticos carbapenémicos se han recomendado tradicionalmente como el tratamiento de elección para pacientes con infección o a riesgo de infección por gérmenes BLEE(67,68), sin embargo el aumento en el uso empírico de carbapenémicos conlleva como efecto colateral a la selección de

microorganismos resistentes a estos antibióticos limitando así las opciones terapéuticas (7,8,69,70).

Ante este escenario, la identificación rápida de los pacientes con infección por Enterobacterias BLEE se hace fundamental con el fin de seleccionar los pacientes que realmente necesitan tratamiento con carbapenémicos y en cuales se podría considerar un tratamiento con espectro más selectivo. Desde el año 2011 se han desarrollado múltiples sistemas de puntuación para identificar paciente con infección o portadores de gérmenes BLEE (22) sin embargo sin información validada para Latinoamérica ni específicamente en el escenario de pacientes oncológicos.

El presente estudio, a nuestro conocimiento, es el primero en Latinoamérica en evaluar factores de riesgo para aislamiento de Enterobacterias BLEE, derivar y validar un puntaje con el fin de identificar de manera rápida los pacientes con infección por gérmenes BLEE. Es además el primer estudio que evaluó específicamente solo pacientes con malignidad solida o hematológica. La tabla 5-1. muestra los estudios identificados en la literatura que han evaluado sistemas de puntuación para identificar pacientes con infección o colonización por Enterobacterias BLEE. El presente estudio se destaca además por incluir la población con mayor número de pacientes (n=1695).

Este estudio parte de factores de riesgo ya reconocidos en investigaciones previas pero buscó identificar variables adicionales relacionadas con población oncológica. El análisis multivariable identificó ocho variables asociadas con la presencia de aislamiento microbiológico de Enterobacterias BLEE. Estas incluyeron la hospitalización en el último año, hospitalización prolongada mayor a 7 días, terapia inmunosupresora por esteroides o inhibidores de calcineurina, presencia de neutropenia, uso de dispositivos invasivos, exposición a Betalactámicos en el último mes, neoplasia en remisión y no uso de quimioterapia en los último 3 meses. Los factores identificados en general se enmarcan en factores del entorno epidemiológico y relacionados con los cuidados de salud. Estos factores confirman algunos ya identificados en estudios previos (9). El puntaje desarrollado incluyó variables simples de evaluar de manera clínica una vez se tenga contacto con el paciente y su historia clínica previa.

Es llamativo que las variables neoplasia en remisión y no uso de quimioterapia en los último 3 meses estuvieran asociadas a mayor riesgo de infección por BLEE, dado que la literatura reporta que por el contrario el cáncer activo(71) y la exposición reciente a

quimioterapia(55) son factores de riesgo para infección. Este estudio se realizó en el INC, institución de referencia nacional para el manejo del cáncer en Colombia, por tanto el grupo de pacientes incluidos con cáncer en remisión fue bajo (entre 4 a 8%) y solo hubo una diferencia estadística al comparar el grupo BLEE y No-BLEE en la fase de derivación pero no en la de validación (p=0.031 y p=0.197 respectivamente). Se considera que los pacientes en remisión del cáncer pueden estar expuestos a otros factores de riesgo no medidos dado que en general son atendidos inicialmente fuera del INC y luego son remitidos al INC por el antecedente de cáncer. La quimioterapia durante los últimos 3 meses fue recibida aproximadamente por un tercio de los pacientes en ambas fases del estudio (entre 34 a 42%) y también solo hubo diferencia estadística al comparar el grupo BLEE y No-BLEE en la fase de derivación pero no en la de validación (p=0.046 y p=0.877 respectivamente). Los pacientes en quimioterapia en general tienen mejores medidas de aislamiento y protección, por tanto los pacientes que no se encuentran en fase de quimioterapia podrían estar expuestos a transmisión cruzada por gérmenes resistentes una vez ingresen al hospital. Así mismo, se debe resaltar que la quimioterapia que induce neutropenia profunda es la más reportada en literatura como factor de riesgo para infecciones por gérmenes resistentes(72), así como también lo encontró el presente estudio.

El sistema de puntaje tanto en la versión cruda como ponderada solo logró una capacidad de aceptable a baja para discriminar pacientes con o sin aislamiento de Enterobacterias BLEE. El rendimiento operativo fue mejor para la Fase 1 - Derivación sin embargo bajó en la Fase 2 - Validación (ROC-AUC 0.68 a 0.55). Los puntos de corte seleccionados por el método de Liu(61) que maximizan la sensibilidad y la especificidad mostraron valores en general bajos tanto para la fase de Derivación y Validación (Sensibilidad 68% y 32%, Especificidad 61% y 83% respectivamente), además la Exactitud fue baja y se generó una proporción entre 30 a 40% de mala clasificación de pacientes.

Los sistemas de puntuación no solo pueden medirse con la capacidad de máxima discriminación con la ROC-AUC, también debe tenerse en cuenta el objetivo de su implementación. Si el objetivo es tamizar pacientes hospitalizados para determinar su riesgo de infección por Enterobacterias BLEE, se debe buscar un punto de corte con la máxima sensibilidad con el fin de captar a la mayoría de pacientes a riesgo al precio de bajar la especificidad, de esta manera no se escaparían pacientes con necesidad de

tratamiento con carbapenémicos y necesidad de aislamiento de contacto; la limitante de este abordaje es que muchos pacientes sin riesgo terminarían recibiendo antibiótico de amplio espectro sin necesidad. De otro lado, si el objetivo es guiar la terapia antibiótica, específicamente para evitar el uso indiscriminado de carbapenémicos, se debe buscar un punto de corte con baja sensibilidad y alta especificidad(73,74).

En el modelo de Tumbarello et al (60), el punto de corte de al menos 3 puntos tuvo alta sensibilidad (93%) y VPN (97%), pero baja especificidad (62%) y VPP (45%); al subir el punto de corte a 6 puntos la sensibilidad y el VPN disminuyeron a 63% y 88%, pero la especificidad y VPP aumentaron a 95% y 80%. En el modelo de Duke (55), con un punto de corte de 8 puntos se obtuvo buena especificad y VPP (95% y 79%, respectivamente) pero baja sensibilidad (58%). En el estudio de Kengkla (14) el punto de corte de 9 puntos obtuvo una moderada sensibilidad (74%) y VPN (68%) con inadecuada especificidad (66%). El modelo más reciente propuesto por Lee (12) al usar un punto de corte mayor a 2 puntos se obtuvo alta sensibilidad (84%) especificidad (92%).

Al evaluar el rendimiento operativo maximizando la sensibilidad (punto de corte ≥1 con el puntaje crudo) en la población de Derivación como de Validación, se encuentra que la mayoría de pacientes tiene al menos 1 factor de riesgo de los identificados en el estudio (sensibilidad del 100% y 99% en cada fase), pero con un alto porcentaje de falsos positivos (100% y 97% en cada fase), por lo cual se hace poco práctica la escala para excluir pacientes sin riesgo de infección por gérmenes BLEE, se sobrestimaría el uso emperico de carbapenémicos y la necesidad de aislamiento. Al usar alta especificidad (punto de corte ≥7 con puntaje crudo) en ambas poblaciones de Derivación y Validación, se encuentra que la mayoría de pacientes sin BLEE queda bien seleccionado (100% de especificidad), pero solo se captura 1% de pacientes con BLEE y por tanto la capacidad seleccionar pacientes con alto riesgo de BLEE es muy baja, de esta manera se dejarían de tratar con carbapenémicos una gran cantidad de pacientes que posiblemente lo requieran y por tanto aumentaría el riesgo de mortalidad (Tabla 4-9). Por estas razones, no hay un buen punto de corte para predecir alto riesgo de infección por Enterobacterias BLEE ni para tomar decisiones sobre la prescripción de antibióticoterapia empírica.

Los estudios de derivación de sistemas de puntuación previos posiblemente tengan mejor rendimiento operativo por tratarse de población más seleccionada, por ejemplo la

inclusión de pacientes solo con infección en las primeras 48 horas, solo con infección por *E.coli* o pacientes con bacteriemia(22). Los pacientes incluidos en este estudio difieren de las poblaciones usualmente incluidas en los estudios de derivación de puntajes de riesgo para Enterobacterias BLEE. Se incluyeron todos los rangos de edad, la infección o colonización, todas las especies de Enterobacterias, las infecciones de la comunidad y las hospitalarias, así como la infección de cualquier órgano. Estas características reflejan mejor el comportamiento de las infecciones en la vida real de una institución con el fin de hacer más generalizable los resultados.

Se considera que la población incluida en el presente estudio tiene una prevalencia más alta de circulación de gérmenes BLEE que población ambulatoria de Bogotá, especialmente de *E.coli* (20% vs 6.4%)(4). Así mismo, con los datos que proporciona la cohorte de Validación, se puede considerar que la población del INC tiene alta morbilidad debido a que aproximadamente 70% ha tenido una hospitalización en el último año, 40% recibió quimioterapia en los últimos 3 meses, 45% tenía presente un dispositivo invasivo al momento de la toma del cultivo y 25% estuvo expuesto a antibióticos en el último mes. Esto representa una alta prevalencia de factores de riesgo en toda la población oncológica y por tanto la capacidad de estas variables para discriminar pacientes con infección por Enterobacterias BLEE probablemente disminuya al ser factores compartidos por toda la población.

En el contexto de pacientes con cáncer e inmunosupresión, probablemente la conducta terapéutica actual se encamine a establecer el grupo de riesgo del paciente y en general a comenzar tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro hasta tener el aislamiento microbiológico. Esta conducta está en relación con la recomendación reciente basada en estudios observacionales de clasificar a los pacientes de acuerdo al estado inmune, la fuente de infección y la severidad de presentación de la enfermedad(7,8). En esta recomendación los pacientes inmunosuprimidos (neutropenia, leucemia, linfoma, VIH, trasplante de órgano solido o células hematopoyéticas, quimioterapia citotóxica o uso de esteroides) y los pacientes gravemente enfermos (Pitt score o APACHE II elevados, necesidad de UCI o presencia de choque séptico) se clasifican dentro del "Grupo 1" y se recomienda el inicio de tratamiento empírico con carbapenémicos(8).

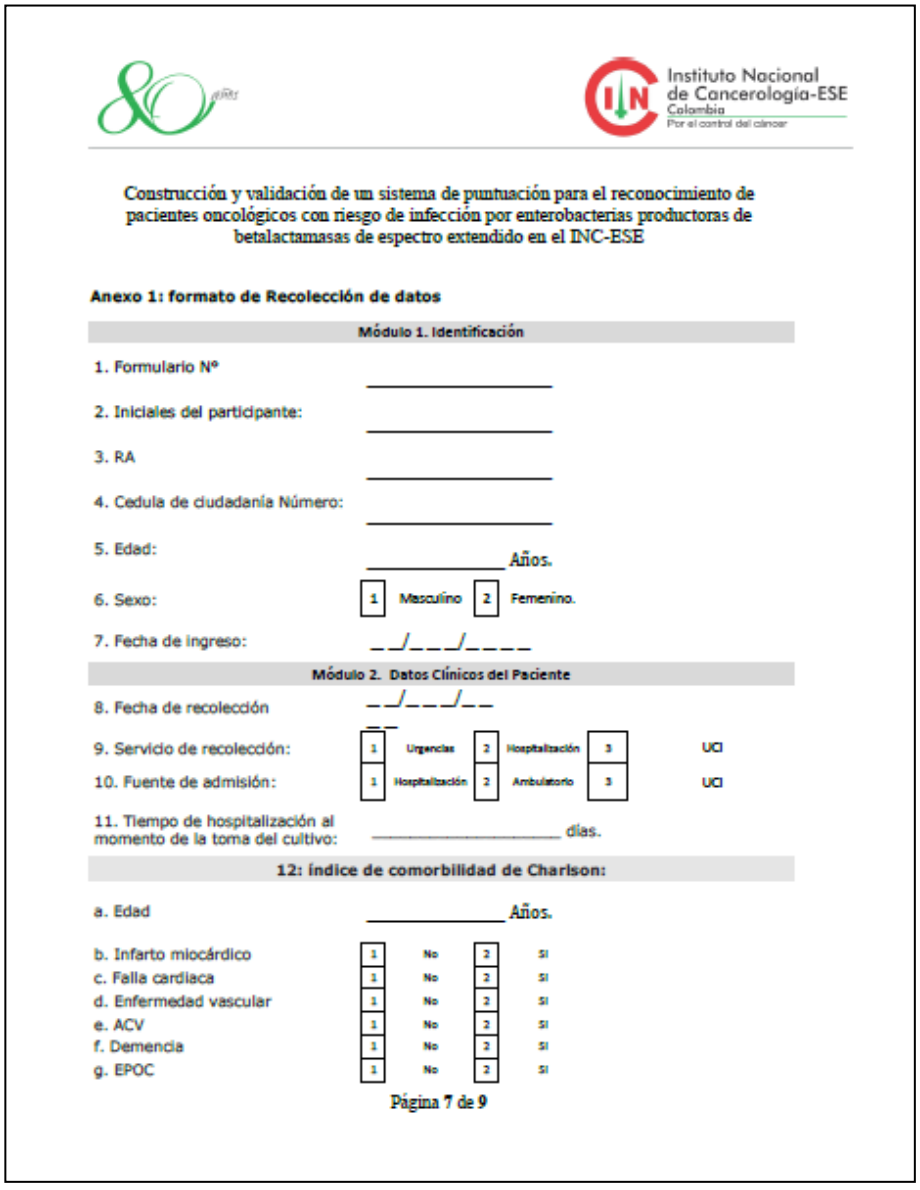
Los resultados del presente estudio permiten concluir que en pacientes de alto riesgo para infecciones por Enterobacterias BLEE como los pacientes con cáncer, el puntaje de riesgo no logra discriminar adecuadamente a los pacientes y por tanto se deben buscar otros métodos como las pruebas de detección rápida para identificar tempranamente pacientes con este tipo de infecciones y dirigir la terapia antibiótica(75,76).

Las limitaciones del estudio incluyen su carácter retrospectivo, donde la fuente de información fueron historias clínicas y por tanto la calidad y precisión de los datos puede ser baja; la no inclusión de algunas variables específicas de los pacientes oncológicos (tipo de neoplasia, tipo de quimioterapia, puntaje de ECOG, puntaje de Karnofsky) lo cual pudo haber brindado mayor información o permitir hacer una mejor clasificación de los pacientes; la no distinción entre infección vs colonización, variables que de manera retrospectiva son difíciles de discriminar y se propone sean validadas de manera prospectiva; la no discriminación entre infección de la comunidad o asociada al cuidado de la salud, ni la discriminación entre bacteriemia o infecciones específicas de un órgano, lo cual podría relacionarse con mejor especificidad de los factores de riesgo. Por último, se trata de un estudio realizado en una sola institución especializada en cáncer de Colombia y por tanto los resultados no son generalizables a otras instituciones con características distintas.

Tabla 5-1. Estudios identificados en la literatura que han evaluado sistemas de puntuación para la identificación de pacientes con infección o colonización por Enterobacterias BLEE. Al final se incluye el estudio desarrollado en este proyecto.

Estudio	Año	País	Diseño	Validación	Pacientes (n)	Inclusión	Exclusión	Variables identificadas	Rendimiento operativo
Tumbarello (2011)	2008-2009	Italia	Derivación: casos y controles; Validación prospectiva.	Externa y temporal	Derivación 339 (1:2). Validación 510 (1:4).	Cultivos positivos para BLEE, cualquier muestra, primeras 48 h. Apareado por sala y mes de admisión.	Infección previa por BLEE; falta de datos.	Antibiótico: OR 3.6 Hospitalización previa: OR 5.6 Remisión: OR 5.6 Catéter urinario: OR 3.5 Charlson: OR 3.8 Edad >70: OR 3.2	Sen:94% Esp:41% ROC-AUC:0.83
Johnson (2013)	2008-2010	USA	Casos y controles retrospectivo.	No	448 (1:3)	Cultivos positivos para BLEE, cualquier muestra, primeras 48 horas, signos y síntomas de infección. Apareado por sala y mes de admisión, no infección previa por BLEE.	Falta de datos.	Antibiótico: OR 3.4 Hospitalización previa: OR 2.6 Remisión: OR 5.3 Catéter urinario: 6.89 Inmunosupresión: 2.6	Sen:87% Esp:69% ROC-AUC:0.89
Kengkla (2016)	2011-2014	Tailandia	Cohorte, retrospectivo.	No	810	Cultivos positivos para E.coli desde la admisión, signos y síntomas de infección.	Datos faltantes, remisión de otro hospital último mes.	Antibiótico: OR 12.9 Hospitalización prolongada: OR 1.8 Infección previa BLEE: OR 7.8 Edad >55 años: OR 1.5 Sexo hombre: OR 1.5 Infección nosocomial: OR 3.2 Sepsis: OR 1.79	Sen:74% Esp:66% ROC-AUC:0.77
Lee (2017)	2008-2013	Taiwán	Cohorte, retrospectivo.	No	1141	Hemocultivos positivos enterobacterias, signos y síntomas de infección.	Inicio de bacteriemia en el hospital, polimicrobiana.	Antibiótico: OR 15.2 Hospitalización previa: OR 3.7 Unidad cuidado crónico: OR 27.7 Procedimientos invasivos: OR 12.3 Visita frecuente (3) a urgencia: OR 9.9 Enfermedad urológica: OR 3.38 DM: OR 2.0	Sen:84% Esp:92% ROC-AUC:0.92
INC (2019)	2013-2017	Colombia	Derivación: casos y controles; Validación prospectiva.	Interna y temporal	Derivación 710 (1:2). Validación 985 (1:4)	Pacientes con cáncer, Cultivos positivos para BLEE, cualquier muestra durante hospitalización Apareado por sala y mes de admisión.	Infección previa por BLEE; falta de datos.	Antibiótico: OR 1.6 Hospitalización previa: OR 4.8 Hospitalización prolongada: OR 5.3 Dispositivos invasivos: OR 1.5 Inmunosupresión: OR 2.9 Neutropenia: OR 1.9 Neoplasia inactiva: OR 2.7 No quimioterapia: OR 1.9	Sen:68% Esp:61% ROC-AUC:0.68

A. Anexo: Formato de Recolección de datos - Fase 1.



Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Construcción y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes oncológicos con riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el INC-ESE

Anexo 1: formato de Recolección de datos

Módulo 1. Identificación

1. Formulario N°: _____
2. Iniciales del participante: _____
3. RA: _____
4. Cedula de ciudadanía Número: _____
5. Edad: _____ Años.
6. Sexo: [1] Masculino [2] Femenino.
7. Fecha de ingreso: __/__/____

Módulo 2. Datos Clínicos del Paciente

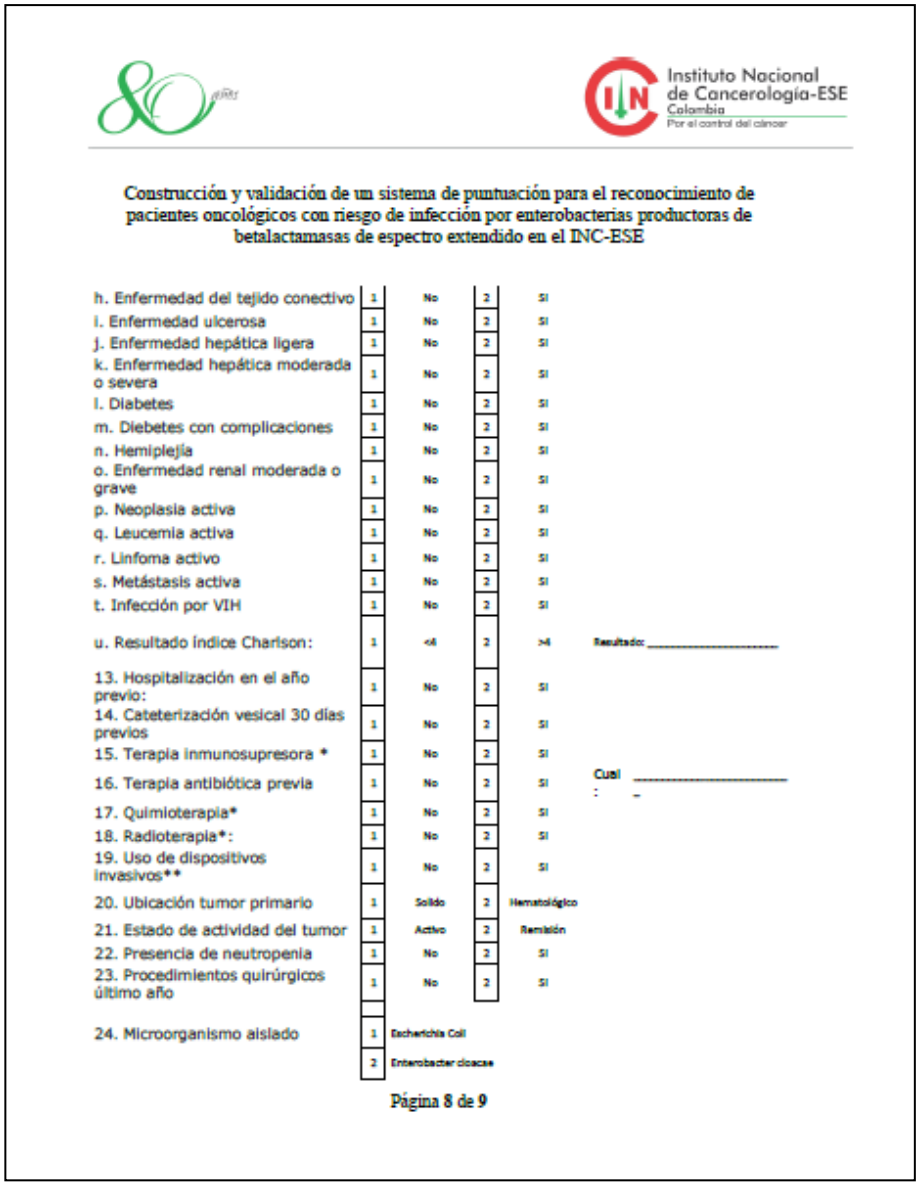
8. Fecha de recolección __/__/__
9. Servicio de recolección: [1] Urgencias [2] Hospitalización [3] UCI
10. Fuente de admisión: [1] Hospitalización [2] Ambulatorio [3] UCI
11. Tiempo de hospitalización al momento de la toma del cultivo: _____ días.

12: índice de comorbilidad de Charlson:

a. Edad _____ Años.

b. Infarto miocárdico	[1]	No	[2]	SI
c. Falla cardiaca	[1]	No	[2]	SI
d. Enfermedad vascular	[1]	No	[2]	SI
e. ACV	[1]	No	[2]	SI
f. Demencia	[1]	No	[2]	SI
g. EPOC	[1]	No	[2]	SI

Página 7 de 9



Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Construcción y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes oncológicos con riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el INC-ESE

h. Enfermedad del tejido conectivo	1	No	2	SI	
i. Enfermedad ulcerosa	1	No	2	SI	
j. Enfermedad hepática ligera	1	No	2	SI	
k. Enfermedad hepática moderada o severa	1	No	2	SI	
l. Diabetes	1	No	2	SI	
m. Diebetes con complicaciones	1	No	2	SI	
n. Hemiplejia	1	No	2	SI	
o. Enfermedad renal moderada o grave	1	No	2	SI	
p. Neoplasia activa	1	No	2	SI	
q. Leucemia activa	1	No	2	SI	
r. Linfoma activo	1	No	2	SI	
s. Metástasis activa	1	No	2	SI	
t. Infección por VIH	1	No	2	SI	
u. Resultado índice Charlson:	1	<4	2	>4	Resultado: _____
13. Hospitalización en el año previo:	1	No	2	SI	
14. Cateterización vesical 30 días previos	1	No	2	SI	
15. Terapia inmunosupresora *	1	No	2	SI	
16. Terapia antibiótica previa	1	No	2	SI	Cual : _____
17. Quimioterapia*	1	No	2	SI	
18. Radioterapia*:	1	No	2	SI	
19. Uso de dispositivos invasivos**	1	No	2	SI	
20. Ubicación tumor primario	1	Solido	2	Hematológico	
21. Estado de actividad del tumor	1	Activo	2	Remisión	
22. Presencia de neutropenia	1	No	2	SI	
23. Procedimientos quirúrgicos último año	1	No	2	SI	
24. Microorganismo aislado	1	Escherichia Coli			
	2	Enterobacter cloacae			

Página 8 de 9

Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Construcción y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes oncológicos con riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el INC-ESE

3	Klebsiella pneumoniae
4	Klebsiella oxytoca
5	Serratia marcescens
6	Enterococcus faecalis
7	Proteus mirabilis
8	Citrobacter koseri
9	Corynebacterium striatum
10	Otro Cual _____

25. Patrón de sensibilidad | 0 BLEE | 1 Carbapenemasas | 2 Sensible

- tres meses previos

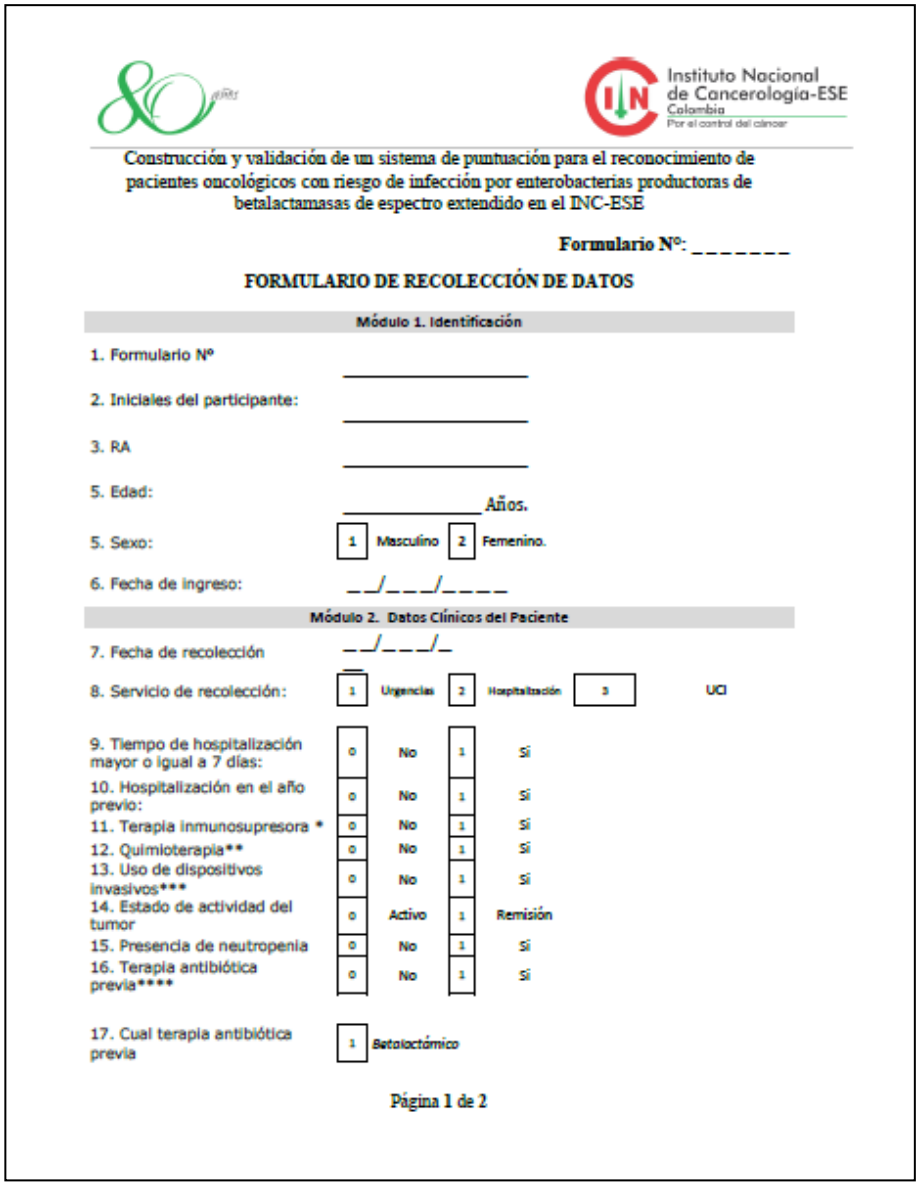
** Catéter venoso central, sonda vesical, drenes quirúrgicos o sonda nasogástrica al momento de la toma del cultivo

Iniciales de quien diligencia: _____

Firma de quien diligencia: _____

Fecha de Diligenciamiento: _____

B. Anexo: Formato de Recolección de datos - Fase 2.



Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Construcción y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes oncológicos con riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el INC-ESE

Formulario N°: _____

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Módulo 1. Identificación

1. Formulario Nº _____
2. Iniciales del participante: _____
3. RA _____
5. Edad: _____ Años.
5. Sexo: [1] Masculino [2] Femenino.
6. Fecha de ingreso: __/___/____

Módulo 2. Datos Clínicos del Paciente

7. Fecha de recolección __/___/__
8. Servicio de recolección: [1] Urgencias [2] Hospitalización [3] UCI

9. Tiempo de hospitalización mayor o igual a 7 días:	0	No	1	Si
10. Hospitalización en el año previo:	0	No	1	Si
11. Terapia inmunosupresora *	0	No	1	Si
12. Quimioterapia**	0	No	1	Si
13. Uso de dispositivos invasivos***	0	No	1	Si
14. Estado de actividad del tumor	0	Activo	1	Remisión
15. Presencia de neutropenia	0	No	1	Si
16. Terapia antibiótica previa****	0	No	1	Si

17. Cual terapia antibiótica previa [1] *Betalactámico*

Página 1 de 2

Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Construcción y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes oncológicos con riesgo de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el INC-ESE

Formulario N°: _____

	2	*Cefalosporina de 3 generación*
	3	*Cefalosporina de 4 generación*
	4	*Carbapenémico*
	5	*Aminoglucosidos*
	6	*Sulfamidas*
	7	*Fluoroquinolonas*
	8	*Otros* Cual _____
17. Microorganismo aislado	1	*Escherichia Coli*
	2	*Proteus mirabilis*
	3	*Klebsiella spp*
	4	*Otros (Enterobacter spp, Serratia marcescens, Citrobacter koseri)*
18. Patrón de sensibilidad	0	Sensible
	1	BLEE

• Haber recibido en los tres meses previos corticoides (≥ 7.5 mg/día x 3 semanas) o tratamiento para trasplante de órgano sólido o hematopoyético (micofenolato, tacrolimus, sirolimus).

** En los tres meses previos
***Catéter venoso central, sonda vesical, drenes quirúrgicos o sonda nasogástrica al momento de la toma del cultivo
**** Antibióticos terapia previa en el mes previo a la hospitalización
Betalactamicos: Oxicilina, ácido clavulánico, ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam, amoxicilina, dicloxacilina.
Cefalosporina de tercera generación: Ceftriaxone, Cefotaxima
Cefalosporina de 4 generación: cefepime
Carbapenémicos: imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem
Aminoglucosidos: Gentamicina, amikacina,
Sulfamidas: Trimetroprim sulfametoxazol
Fluoroquinolonas: ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina y moxifloxacina

Iniciales de quien diligencia: _____
Nombre de quien diligencia: _____
Fecha de Diligenciamiento: _____

Bibliografía

1. De Freitas LC. Políticas de responsabilização: Entre a falta de evidência e a ética. Vol. 43, Cadernos de Pesquisa. 2013.
2. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization with Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis. 2016;63(3):310–8.
3. González L, Cortés JA. Revisión sistemática de la farmacorresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. Biomédica. 2014;3434:180–97180.
4. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(5):298–303.
5. Schwaber MJ, Navon-venezia S, Kaye KS, Ben-ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended-. 2006;50(4):1257–62.
6. Tamma PD, Rodriguez-Baño J. The use of noncarbapenem β-lactams for the treatment of extended-spectrum β-lactamase infections. Clin Infect Dis. 2017;
7. Rodriguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-. Clin Microbiol Rev. 2018;31(2):1–42.
8. Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. Clin Microbiol Infect. 2019 Apr 12;0(xxxx).
9. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. Jan 2, 2017 p. 55–65.
10. Sheu CC, Lin SY, Chang YT, Lee CY, Chen YH, Hsueh PR. Management of infections caused by extended-spectrum β–lactamase-producing Enterobacteriaceae: current evidence and future prospects. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018 Mar 4;16(3):205–18.
11. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. Future Microbiol. 2012;7(10):1173–89.
12. Lee C-HC-C, Chu F-Y, Hsieh C-C, Hong M-Y, Chi C-H, Ko W-C, et al. A simple scoring algorithm predicting extended-spectrum beta-lactamase producers in adults with community-onset monomicrobial Enterobacteriaceae bacteremia: Matters of frequent emergency department users. Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(16):e6648.
13. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana IK, Tamam Z, Mohammed M, et al.

Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: A focus on antimicrobials including cefepime. Am J Infect Control. 2015;43(7):719–23.
14. Kengkla K, Charoensuk N, Chaichana M, Puangjan S, Rattanapornsompong T, Choorassamee J, et al. Clinical risk scoring system for predicting extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli infection in hospitalized patients. J Hosp Infect. 2016;
15. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJGT. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective. Crit Rev Microbiol. 2016;42(1):1–16.
16. Alevizakos M, Gaitanidis A, Andreatos N, Arunachalam K, Flokas E, Mylonakis E, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae among patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2017 Nov;50(5):657–63.
17. Van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: Introducing the paradigm febrile mucositis. Br J Haematol. 2014;167(4):441–52.
18. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetiere MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013/01/29. 2013;32(7):841–50.
19. Cornejo-Juárez P, Pérez-Jiménez C, Silva-Sánchez J, Velázquez-Acosta C, González-Lara F, Reyna-Flores F, et al. Molecular Analysis and Risk Factors for Escherichia coli Producing Extended-Spectrum β-Lactamase Bloodstream Infection in Hematological Malignancies. Sola C, editor. PLoS One. 2012 Apr 23;7(4):e35780.
20. César-Arce A, Volkow-Fernández P, Valero-Saldaña LM, Acosta-Maldonado B, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Infectious Complications and Multidrug-Resistant Bacteria in Patients With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the First 12 Months After Transplant. Transplant Proc. 2017;49(6):1444–8.
21. Golzarri MF, Silva-Sánchez J, Cornejo-Juárez P, Barrios-Camacho H, Chora-Hernández LD, Velázquez-Acosta C, et al. Colonization by fecal extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and surgical site infections in patients with cancer undergoing gastrointestinal and gynecologic surgery. Am J Infect Control. 2019;000:1–6.
22. Mohd Sazlly Lim S, Wong PL, Sulaiman H, Atiya N, Hisham Shunmugam R, Liew SM. Clinical prediction models for ESBL-Enterobacteriaceae colonization or infection: a systematic review. J Hosp Infect. 2019;102(1):8–16.
23. Mandell GL, Bennett JE DR. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
24. Versalovick J, Carroll K, Funke G, Jorgense J, Landry M, Warnock D. Manual of Clinical Microbiology (Manual of Clinical Microbiology). 9th editio. Vol. 9781555810, Washington (DC): American Society for Microbiology. Washington: ASM Press; 2007.; 2015. 2113 p.
25. W EL, M ÁR. Enfermedades Infecciosas de homo sapiens. 1ra ed. CIB; 2014.
26. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(9):638–45.
27. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc

Microbiol Clin. 2015;33(10):692–9.
28. Daza Pérez R.M. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Inf Ter del Sist Nac Salud. 1998;Vol. 22:57–67.
29. Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Editorial: Prudent use of antibacterial agents: Are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(9):577–9.
30. Téllez Guerrero EM, Torres Saavedra FA. Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobaterias BLEE adquirida en la comunidad: Estudio de prueba diagnóstica. Repos Univ Nac Colombai. 2017;54.
31. Viale P, Giannella M, Lewis R, Trecarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013/10/01. 2013;11(10):1053–63.
32. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de Escherichia coli o Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. Biomédica. 2013 Aug 9;34(0):16.
33. Ben- Ami R, Rodríguez- Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended- Spectrum β- Lactamase–Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. Clin Infect Dis. 2009 Jul 21;49(5):682–90.
34. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, et al. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. Biomédica. 2014;30(3):371.
35. Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas M V., Alvarez C, Bavestrello L, et al. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. Vol. 141, Epidemiology and Infection. 2013. p. 2459–72.
36. Ambler RP. The structure of B-lactamases. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 1980;289:321–31.
37. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):969–76.
38. Bush K. Past and Present Perspectives on β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(10).
39. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Mayo Clin Proc. 2016;91(10):1362–71.
40. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2008 Jan 1;14 Suppl 1:144–53.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats. Centers Dis Control Prev. 2013;22–50.
42. WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO. 2017;
43. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018

Mar;18(3):318–27.
44. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E. Colonisation with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2016 Dec 1;48(6):647–54.
45. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata EMC. Colonization with Multidrug- Resistant Gram- Negative Bacteria: Prolonged Duration and Frequent Cocolonization. Clin Infect Dis. 2009;48(10):1375–81.
46. García-hernández AM, García-vázquez E, Hernández-torres A, Ruiz J, Yagüe G. Bacteriemias por E. coli BLEA: significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quim. 2011;24(2):57–66.
47. Aguirre-Quinonero A, Martinez-Martinez L, Aitken SL, Tarrand JJ, Deshpande LM, Tverdek FP, et al. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. Clin Infect Dis. 2014/12/30. 2014;58(3):501–12.
48. Cornejo-Juárez P, Suárez-Cuenca JA, Volkow-Fernández P, Silva-Sánchez J, Barrios-Camacho H, Nájera-León E, et al. Fecal ESBL Escherichia coli carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. Support Care Cancer. 2016;24(1):253–9.
49. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: An Italian multicentre prospective survey. Clin Microbiol Infect. 2015;21(4):337–43.
50. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Patients With Cancer. In: Clin Infect Dis. Medical and Research Services, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical CenterDepartment of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; 2014. p. S335-9.
51. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. J Infect. 2014/06/25. 2014;69(5):417–23.
52. Klastersky J, Georgala A. Strategies for the empirical management of infection in cancer patients with emphasis on the emergence of resistant gram-negative bacteria. Crit Rev Oncol Hematol. 2014/08/26. 2014;92(3):268–78.
53. Cuervo-Maldonado SI, Bermúdez CD, Enciso L, Gómez-Rincón JC, Castillo JS, Sánchez R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. Rev Colomb Cancerol. 2014;18(4):186–96.
54. Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, Bono V Del, De Rosa FG, Bassetti M, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2014;
55. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a Clinical Risk Factor Scoring Model in Predicting Infection with Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013/03/08. 2013;34(4):385–92.
56. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH, Korean Network for Study of Infectious Diseases. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-

spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with hematologic malignancy. Ann Hematol. 2012 Jan 10;91(1):115–21.
57. Mohd Sazlly Lim S, Wong PL, Sulaiman H, Atiya N, Shunmugam RH, Liew SMSM, et al. Clinical prediction models for ESBL-Enterobacteriaceae colonization or infection: A systematic review. J Hosp Infect. 2019 Jan 14;102(1):8–16.
58. Pepe MS. The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction. OXFORD UNIVERSITY PRESS; 2003. 302 p.
59. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson ' J, Ggld~ J. @=-435w4w VALIDATION OF A COMBINED COMORBIDITY INDEX. Vol. 47, J Clin Epidemiol. 1251.
60. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System ▿. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul;55(7):3485–90.
61. Liu X. Classification accuracy and cut point selection. Stat Med. 2012;31(23):2676–86.
62. INS IN de salud. Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) 2017. 2017.
63. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramirez CR, De la Cadena E, et al. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. Infectio. 2014 Jan 3;17(2):80–9.
64. De Salud M. Resolucion 8430 de 1993. 1993.
65. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), OMS. Pautas CIOMS 2017. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. 2017. 5–8 p.
66. Nocua-Báez LC, Cortes-Luna JA, Leal-Castro AL, Arias-León GF, Ovalle-Guerro MV, Saavedra-Rojas SY, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias identificadas en infección urinaria adquirida en la comunidad, en gestantes en nueve hospitales de Colombia. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2017;68(4):275.
67. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect. 2000;6(9):460–3.
68. Lee NY, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;
69. Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(5):565–80.
70. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Drug Resist Updat. 2016/12/04. 2016;29:30–46.
71. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Lymphoma. 2016/06/25. 2016;57(10):2245–58.
72. Kim YJ, Jung SM, Kang J, Ryoo SM, Sohn CH, Seo DW, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infection causing septic shock in cancer patients with chemotherapy-induced febrile

neutropenia. Intern Emerg Med. 2019;(0123456789).
73. Van Griensven J, Florence E, Van Den Ende J. Validation of clinical scores for risk assessment. Clin Infect Dis. 2012;54(10):1520–1.
74. Zweig' MH, Campbell2 G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. Vol. 39, CUNICAL CHEMISTRY. 1993.
75. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid Detection of Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae from Urine Samples by Use of the ESBL NDP Test. 2014;
76. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2012;50(9):3016–22.