



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 I**

Brian José Gómez Martínez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina, Departamento de medicina interna
Bogotá, Colombia
2017

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 I

Brian José Gómez Martínez

Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina interna

Director (a):

Doctora, MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado
Codirector (a):

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

2017

*“No hay medicina que cure lo que no cura la
felicidad.”*

Gabriel García Márquez.

Agradecimientos

Agradezco a todo el equipo de investigación por cada aporte que hasta el momento hace posible la materialización de esta idea y la conversión en un real trabajo de investigación.

A la doctora Sonia Isabel Cuervo Maldonado MSc., por ser parte central de este proyecto y encabezar cada esfuerzo del mismo, además por la confianza que depositó en mí y en esta idea y por el apoyo profesional y emocional en la realización del gran sueño que significa el posgrado.

A los doctores Julio César Gómez y Ricardo Sánchez, co-investigadores por la colaboración técnica y profesional en la materialización del proyecto.

A Anita Montañez coordinadora operativa del proyecto por la participación y apoyo en las largas horas de dedicación para la construcción de esta idea.

A mi familia y mi novia por ser los motores y la base emocional para cada paso en la realización de un sueño.

Al Instituto Nacional de Cancerología por brindarme la oportunidad de realizar esta investigación.

A la Universidad Nacional de Colombia por acogerme como mi hogar y el centro fundamental de la construcción de todos mis sueños académicos y profesionales.

Resumen

Introducción: Los pacientes con cáncer tienen múltiples factores de riesgo para desarrollar infecciones producidas por microorganismos multirresistentes; pero la información acerca de dichos factores es limitada. Uno de los principales mecanismos de resistencia es la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El objetivo de este estudio es 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.

Métodos: El estudio consta de dos fases: 1) de derivación y 2) de validación. Se presentan el protocolo del estudio y el análisis descriptivo de 126 casos, correspondientes a los que cumplen el criterio de inclusión de tiempo de recolección de la muestra clínica positiva para BLEE dentro de las primeras 48 horas de hospitalización. Este análisis se presenta como resultado preliminar.

Resultados: El 44,5% de los casos fueron hombres, la media de edad fue 53 años, el 75% de los pacientes tenían tumores sólidos y el 25% hematológicos. El 88% tuvo hospitalización en el año previo, 49% usaban de dispositivos invasivos y 48% usaron antibióticos. Los antibióticos más usados fueron betalactámicos, ciprofloxacina y vancomicina. Más del 90% de las enterobacterias BLEE fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*.

Conclusiones: Los resultados difieren de otras poblaciones oncológicas en prevalencia de la ubicación del tumor, altas tasas de hospitalización previa, procedimientos quirúrgicos previos y presencia de dispositivos invasivos. Se requiere complementar la población calculada para verificar la existencia y el peso de estos hallazgos preliminares.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido, cáncer, enterobacterias, estudio retrospectivo.

Abstract

Introduction: Patients with cancer have multiple risk factors for developing infections caused by multiresistant microorganisms; However information about such factors is limited. One of the main mechanism of resistance is the production of extended spectrum betalactamases (BLEE). The objective of this study is to develop a scoring system for the identification of patients of the **National Cancer Institute** in Bogota, with risk factors for infection **by BLEE-producing Enterobacteriaceae**.

Methods: The study consists of two phases: 1) derivation and 2) validation. The study protocol is presented and a descriptive analysis of the 126 cases, corresponding to those that comply with the inclusion criteria related to the collection time of the positive clinical sample for ESBL within the first 48 hours at admission. This analysis is presented as a preliminary result.

Results: The 44.5% of the cases were men, the mean age was 53 years, 75% of the patients had solid tumors and 25% hematologic. 88% had hospitalization in the previous year, 49% used invasive devices and 48% used antibiotics. The most commonly used antibiotics were beta-lactams, ciprofloxacin and vancomycin. More than 90% of the BLEE enterobacteria were *E. coli* and *K. pneumoniae*.

Conclusions: The results differ from other oncological populations in the prevalence of tumor location, high rates of previous hospitalization, previous surgical procedures and presence of invasive devices. It is necessary to complement the rest of the calculated population to verify the existence and the weight of such factors.

Key words: Extended spectrum betalactamases, cancer, enterobacteriaceae, retrospective study.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XV
Introducción	1
Capítulo 1. Marco teórico	5
1.1. Definiciones	7
1.1.1. Sepsis	7
1.1.2. Infección	7
1.1.3. Enfermedad infecciosa	7
1.1.4. Neutropenia	7
1.1.5. Betalactamasas de espectro extendido.....	8
Capítulo 2. Materiales y métodos	9
2.1. Diseño del estudio	9
2.2. Hipótesis operativas	9
2.3. Definición de sujetos de estudio	9
2.4. Fase 1 ó de derivación	10
2.4.1. Tamaño de muestra	10
2.4.2. Criterios de Inclusión para la fase 1 o de derivación.....	10
2.4.3. Criterios de Exclusión para la fase 1 o de derivación.....	10
2.4.4 Descripción de las intervenciones	10
2.4.5. Plan de análisis Fase 1 o de derivación	11
2.5. Fase 2 o de validación	12
2.5.1. Tamaño de muestra	13
2.5.2. Periodo en estudio.....	13
2.5.3. Criterios de Inclusión para las fases 2 o de validación.....	13
2.5.4 Criterios de Exclusión para la fase 2 o de validación	13
2.5.5. Descripción de las intervenciones	13
2.5.6. Procedimientos	14
2.6. Conducción del estudio	14

2.6.1. Sitio de investigación.....	14
2.6.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos	14
2.6.3. Archivo de datos y sistematización	15
2.6.4. Consideraciones éticas	15
2.6.5. Seguridad	16
2.6.6. Consideraciones ambientales	16
2.6.7. Confidencialidad.....	16
2.6.8. Aseguramiento y control de la calidad	16
2.7. Resultados esperados.....	17
2.8. Impacto esperado.....	17
Capítulo 3. Resultados	18
Capítulo 4. Discusión	25
5. Conclusiones y recomendaciones.....	29
5.1 Conclusiones	29
5.2 Recomendaciones.....	29
A. Anexos: Formato de recolección de datos.....	31
A. Anexo: Tablas de datos	35
Bibliografía	39

Lista de figuras

	Pág.
Gráfico 3-1 Disposición de pacientes para ingreso al estudio.....	19
Gráfico 3-2. Distribución por edades.....	20
Gráfico 3-3. Distribución de comorbilidades.....	21
Gráfico 3-4 Frecuencia de factores de riesgo.....	22
Gráfico 3-5. Frecuencia de antibióticos.....	22
Gráfico 3-6 Frecuencia de gérmenes.....	23

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1 Definición de la población.....	9

Tabla de Anexos

Tabla B-1: Distribución de casos por edad.....	35
Tabla B-2: Distribución de casos por servicio de toma de muestra.....	35
Tabla B-3: Distribución de casos por fuente de admisión.....	35
Tabla B-4: Distribución por sexo, comorbilidades y factores de riesgo.....	36
Tabla B-5: Antibióticos por frecuencia.....	37
Tabla B-6: Microorganismos por frecuencia.....	37
Tabla B-7: Cronograma.....	38

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido.
INC- ESE	Instituto nacional de cancerología empresa social del estado.
MALDI-TOF	Desorción/ionización láser asistida por matriz.
CLSI	Instituto de estándares clínicos y de laboratorio.
GREBO	Grupo para el control de la Resistencia antimicrobiana en Bogotá.
GERMEN	Grupo para el estudio de la resistencia a antimicrobianos en Medellín
CIDEIM	Centro internacional de entrenamiento e investigaciones médicas
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas
UCI	Unidad de cuidado intensivo
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
ACV	Accidente cerebro vascular

Introducción

Desde su descripción, las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) vienen cobrando significado creciente, predominantemente en enterobacterias y su diseminación en toda la geografía mundial ha aumentado al igual que su variedad, representando un problema de salud pública. Esta situación hace necesario el cambio de esquemas antimicrobianos porque ni las aminopenicilinas, ni las ureidopenicilinas, ni las cefalosporinas de primera, segunda o tercera generación, son útiles para el tratamiento de las infecciones producidas por enterobacterias BLEE(1,2).

En 2011 Tumbarello y colaboradores desarrollaron una escala para identificación de pacientes con riesgo aumentado de infección por enterobacterias productoras de BLEE(3). Esta escala fue diseñada con datos retrospectivos recolectados entre 2008 y 2010, tomando todos los pacientes con cultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, sin distinción del sitio de obtención de la muestra, edad, sexo ni otros factores, el único criterio de exclusión fue el antecedente de infección conocida por enterobacterias productoras de BLEE. Los factores predisponentes identificados fueron: hospitalización reciente, edad mayor o igual a 70 años, uso previo de fluoroquinolonas y/o betalactámicos, admisión desde otros centros de cuidado de salud, índice de comorbilidad de Charlson mayor o igual a 4 e historia de cateterismo urinario reciente. Basado en estos factores se diseñó un sistema de puntuación de 0 a 14 considerándose como de alto riesgo un puntaje mayor o igual a 6 con muy buenas sensibilidad y especificidad tanto en el grupo de derivación como en el validación(3).

En 2012, Slekovec y colaboradores en Francia publicaron una carta al editor con los resultados de un estudio en el que se intentó reproducir el estudio de 2011, obteniendo resultados desalentadores; este es uno de los múltiples intentos de reproducir la escala con diferentes grados de éxito. Las discordancias entre los trabajos han sido explicadas por 3 razones: 1. Los estudios posteriores han introducido cepas de *E. coli* y no de otras

enterobacterias, 2. La epidemiología de los patrones de resistencia es diferente entre los sitios geográficos donde se han realizado los estudios, reportándose en Italia resistencias en *E. coli* hasta del 17% mientras las tasas en Francia estaban alrededor del 7%, y 3. La gran heterogeneidad de pacientes en los estudios porque no se tuvo en cuenta el tipo de patologías por las que consultaban los pacientes(4,5).

Según la recolección de datos realizada por la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana y de las infecciones asociadas al cuidados de la salud, en Colombia existe una prevalencia de cepas productoras de BLEE mayor al 10% para *E. coli* que aumenta en el medio hospitalario y del 25% para *K. pneumoniae*(6), que puede elevarse hasta 43% dependiendo de los centros estudiados según datos de GREBO(7), lo que nos ubica en un perfil de resistencia más cercano al de los estudios de Tumbarello. Consideramos que al disminuir los sesgos ocasionados por la heterogeneidad de pacientes y patologías, probablemente obtendremos resultados similares y de mayor precisión que el estudio italiano de 2011 y más aún, reproducibles en nuestra población.

Es reconocido el hecho de que la colonización por bacterias resistentes es un factor de riesgo para infecciones por las mismas y que diferenciar entre colonización e infección y más en pacientes con alteraciones en la respuesta inmunológica (como pacientes con cáncer, sometidos a quimioterapia, en estado de desnutrición entre otros) representa gran dificultad y debe seguir el criterio médico y de laboratorio en la valoración integral del paciente(8–10).

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de mortalidad en pacientes oncológicos, esta mortalidad aumenta cuando son causadas por microorganismos resistentes, razón por la cual decidimos estudiar su prevalencia y comportamiento epidemiológico en el presente trabajo(8,11).

Decidimos enfocarnos en el grupo de pacientes oncológicos debido a su alta predisposición a presentar infecciones recurrentes, graves y resistentes por factores intrínsecos de la neoplasia o por los asociados al tratamiento(9,10,12,13). Tal predisposición explica una alta prevalencia de producción de BLEE, según datos aportados por Cortes et al(14). y el informe del comité de infecciones del Instituto Nacional de Cancerología en 2015(15).

Por medio del presente estudio se pretende, además de describir la prevalencia de enterobacterias con perfil de producción de BLEE, identificar y discriminar los factores de riesgo específicos en pacientes con cáncer, sobre la base de los factores previamente descritos en estudios en la literatura con un modelo similar al planteado por Tumbarello, ya que no se encuentran estudios claros que realicen trabajos similares para este grupo poblacional(1,12–14,16,17).

En consecuencia y en aras de mejorar el pronóstico de los pacientes con patología oncológica y sepsis, se justifica la identificación temprana del riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE, con el fin de ajustar tempranamente un manejo empírico que cubra dichos microorganismos, y así lograr un uso más racional de antibióticos de amplio espectro; por lo que se plantea como objetivo principal del estudio 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 y como objetivos secundarios identificar las variables demográficas, clínicas y microbiológicas que se asocian a la presencia de infecciones por enterobacterias BLEE, construir y validar e sistema de puntuación que permita identificar los pacientes con riesgo de infección por enterobacterias BLEE.

El diseño metodológico propuesto para el estudio de creación de escala de predicción consta dos fases, es observacional, retrospectivo y analítico. 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 cohorte de prueba diagnóstica, de acuerdo con la clasificación propuesta por Sullivan Pepe. En este trabajo se presentará como resultado preliminar además del protocolo del estudio, un análisis de 126 casos, correspondientes a los pacientes que cumplen con tiempo de recolección menor a 48 horas al ingreso.

Se espera con este documento generar información y conocimiento de pacientes con características epidemiológicas propias, frecuentes en la práctica clínica en los hospitales locales, además generar una base de datos que sirva como punto de partida para nuevas investigaciones en el área y plantear preguntas clínicas que sirvan como bases a nuevos estudios.

Capítulo 1. Marco teórico

Existen múltiples mecanismos de resistencia bacteriana desarrollados por las enterobacterias se cuentan: modificación del sitio diana, disminución de la permeabilidad bacteriana y alteración enzimática del antibiótico, siendo este último el más importante por la producción de betalactamasas(2,18).

Las betalactamasas han sido clasificadas en dos sistemas: según sus características estructurales y según sus características funcionales, esta última, por su aplicabilidad y sencillez, es la más utilizada en el ámbito clínico. Este sistema de clasificación tiene en cuenta diferentes parámetros como el espectro y la resistencia de la enzima a inhibidores(19,20). En el grupo funcional 2be y molecular A, encontramos a las BLEE, su aparición es especialmente importante por el amplio patrón de resistencia que provocan y son las responsables de infecciones principalmente nosocomiales que cada vez son más frecuentes.

Dichas enzimas son un mecanismo de defensa de las bacterias, que a su vez puede ser cromosómico o plasmídico, esto permite su fácil diseminación a cepas que naturalmente no lo poseían, aun en distintas especies (como la CTM-X la cual proviene de un plásmido cromosómico de la especie *Kluyvera spp.*); y tanto su producción como su espectro están condicionados principalmente por la exposición de la bacteria a antibióticos; de hecho, en su mayoría las BLEE son derivadas de betalactamasas previamente existentes, que sufrieron mutaciones aleatorias por presión selectiva al exponerse a cefalosporinas de 3a generación(2).

Las BLEE deben su nombre a que confieren resistencia a un amplio espectro de antibióticos betalactámicos como las amino, carboxi y ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera y hasta de cuarta generación (excepto cefamicinas) y monobactámicos pero no carbapenémicos; son neutralizadas generalmente por inhibidores de betalactamasas,

aunque in vivo esta acción inhibitoria puede perderse con la sobreproducción de la enzima(2,21).

En la práctica microbiológica los métodos actuales de detección de BLEE están basados en las características fenotípicas de crecimiento bacteriano en caldos de cultivo comunes y sus patrones de susceptibilidad en el antibiograma, principalmente las pruebas de identificación con inhibidores como el ácido clavulánico (microdilución o difusión), ya sea por realización de e-test o doble disco(22,23). También es posible usar agares cromogénicos, MALDI-TOF, entre otros, pero estos son más costosos y menos difundidos.

Dada la importancia de las BLEE en la clínica diaria, es de suma importancia su detección temprana, pero lamentablemente los métodos actuales para la identificación de las cepas productoras no brindan un resultado rápido por lo que no permiten ofrecer una terapia dirigida temprana.

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de mortalidad según las estadísticas de estudios realizados en el Instituto Nacional de Cancerología, con una alta incidencia de enterobacterias en su etiología, correspondiente en su mayoría a *E. coli* y *Klebsiella spp.*; estas infecciones se comportan como factor de mal pronóstico, aumentando la mortalidad en pacientes oncológicos cuando son causadas por microorganismos resistentes, razón por la cual es de interés para el grupo de investigación estudiar su prevalencia y comportamiento epidemiológico con el desarrollo del presente trabajo(8,11,15).

Nos enfocamos en pacientes oncológicos debido a su alta predisposición a presentar infecciones recurrentes, esto dado que el cáncer representa por sí mismo un factor de riesgo independiente para la presentación de infecciones, de resistencia bacteriana y de mortalidad por sepsis(9,10,12,13), y que los factores asociados como el uso de tratamientos de quimioterapia y radioterapia, la presentación de neutropenia, el requerimiento de intervenciones quirúrgicas, entre otros, aparentemente podrían también influir en la aparición de resistencia. Por lo expuesto, en este trabajo se propone identificar si cada uno de los factores de riesgo descritos influye en la población con cáncer. Tal predisposición explica la exposición repetida de estos

pacientes a antibióticos de amplio espectro, que a su vez explica las tasas de producción de BLEE, que en este grupo alcanza una prevalencia de 34%, según datos aportados por el informe del comité de infecciones del Instituto Nacional de Cancerología en 2015.

Por medio del presente estudio se pretende, además de describir la prevalencia de enterobacterias con perfil de producción de BLEE, identificar los factores de riesgo y discriminar los factores de riesgo específicos en pacientes con cáncer, sobre la base de los factores previamente descritos en estudios en la literatura con un modelo similar al planteado por Tumbarello, ya que no se encuentran estudios claros que realicen trabajos similares para este grupo poblacional(12–14,16,17).

1.1. Definiciones

1.1.1. Sepsis

Disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta disregulada del hospedero frente a una infección(24).

1.1.2. Infección

Establecimiento de un microorganismo que puede o no causar enfermedad dentro o sobre un hospedero y puede tener lugar durante un breve espacio de tiempo(25,26).

1.1.3. Enfermedad infecciosa

Interacción entre un hospedero y un microorganismo que causa daño al hospedero, a su vez, este daño asociado o la fisiología alterada, originan signos clínicos y síntomas de la enfermedad.(25,26)

1.1.4. Neutropenia

Conteo menor a $0,5 \times 10^9$ neutrófilos/Litro o menor a $1,0 \times 10^9$ neutrófilos /Litro en descenso.(27)

1.1.5. Betalactamasas de espectro extendido

Enzimas con espectro catalítico sobre las amino, carboxi y ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera y hasta de cuarta generación (excepto cefamicinas) y monobactámicos pero no carbapenémicos; son neutralizadas generalmente por inhibidores de betalactamasas, aunque in vivo esta acción inhibitoria puede perderse con la sobreproducción de la enzima. En el Instituto Nacional de Cancerología y para este estudio se emplea el sistema Phoenix 100 (fluorimetría y colorimetría para identificación y colorimetría y turbidimetría para susceptibilidad). Se realiza 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 acorde con recomendaciones y puntos de corte vigentes del CLSI para Colombia sin ser necesaria confirmación por biología molecular.(22)

Capítulo 2. Materiales y métodos

2.1. Diseño del estudio

El diseño metodológico propuesto para este estudio de creación de escala de predicción consta dos fases, es observacional, retrospectivo y analítico. 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 cohorte de prueba diagnóstica, de acuerdo con la clasificación propuesta por Sullivan Pepe.(28)

2.2. Hipótesis operativas

No es posible plantear claramente una hipótesis operativa dado que el estudio consiste en la construcción de un modelo de predicción a partir de variables que se explorarán como factores de riesgo.

2.3. Definición de sujetos de estudio

Tabla 2-1 Definición de la población

Características de la población objetivo	Años del proyecto	
	1	Total
Denominación del grupo objetivo		
Fase 1 o de derivación: hombres y mujeres de cualquier edad que consulten por urgencias u hospitalización, en el Instituto Nacional de Cancerología, entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015 en el INC ESE.	280 casos 560 controles	840
Fase 2 o de validación: hombres y mujeres de cualquier edad que consulten por urgencias u hospitalización, entre el 1° de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2016 en el INC ESE	1346	1346
Totales	2186	2186

2.4. Fase 1 ó de derivación

El estudio será realizado en hombres y mujeres de cualquier edad que consulten por urgencias o en hospitalización, en el Instituto Nacional de Cancerología, entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015 en el INC ESE.

2.4.1. Tamaño de muestra

Para el primer componente (fase 1 o de derivación - casos y controles) se tuvo en cuenta que un número de 10 eventos por variable incluida en el modelo es adecuado para obtener estimadores confiables en un modelo de regresión logística. Con base en esto y teniendo en cuenta la incorporación de 28 variables en el modelo se estima un número de 280 casos (evento BLEE) y 560 controles, teniendo en cuenta una razón de controles/casos de 2.

2.4.2. Criterios de Inclusión para la fase 1 o de derivación

- Hombres y mujeres de cualquier edad.
- Con diagnóstico oncológico confirmado (independiente del estado de clasificación y actividad del cáncer).
- Que consulten por urgencias o que se encuentren hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología.

2.4.3. Criterios de Exclusión para la fase 1 o de derivación

- Tener diagnosticada una 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.

2.4.4 Descripción de las intervenciones

Para la fase 1 o de derivación, una de las co-investigadoras que trabaja en el laboratorio de microbiología del INC proporcionó la lista de los pacientes con cultivos de cualquier muestra positiva para enterobacterias productoras de BLEE, se realizó la selección de casos por muestreo no probabilístico por conveniencia, se seleccionaron

los pacientes según el listado mencionado, en orden cronológico retrospectivo, iniciando desde la fecha de finalización del periodo descrito para la primera fase en consecutivo hasta completar el tamaño de muestra (en pacientes que tenían varios cultivos positivos se tomó el primero). No se realizó diferenciación entre pacientes infectados y colonizados ya que el objetivo del estudio es identificar pacientes con riesgo de infección por bacterias resistentes basado en el resultado del cultivo y no con infección como tal.

Una vez la coinvestigadora del laboratorio envió la lista de los pacientes se realizó la revisión de historias clínicas independiente por dos coinvestigadores. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se les recolectó los datos de la historia clínica del sistema SAP, de acuerdo a lo descrito en el anexo A y tales datos fueron procesados y serán procesados y analizados para el análisis preliminar que aquí se presenta. Igualmente, los pacientes control fueron pacientes con cultivos negativos para patrón BLEE, seleccionados de la base de datos del laboratorio Clínico, fueron seleccionados aleatoriamente y pareados con los controles por mes, año y servicio al momento de la toma del cultivo.

En el Instituto Nacional de Cancerología y para este estudio se emplea el sistema Phoenix 100 (fluorimetría y colorimetría para identificación y colorimetría y turbidimetría para susceptibilidad). Se realiza 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 acorde con recomendaciones y puntos de corte vigentes del CLSI para Colombia sin ser necesaria confirmación por biología molecular. (22)

2.4.5. Plan de análisis Fase 1 o de derivación

La fase 1, correspondiente a la cohorte de derivación, implica el desarrollo de un modelo de predicción; las variables a incluir en el modelo son: Fuente de admisión, tiempo de hospitalización en días al momento de la toma del cultivos, índice de comorbilidad de Charlson(29), hospitalización mayor a 72 horas en el año previo, cateterización vesical en los 30 días previos, terapia inmunosupresora en los 3 meses previos, terapia antibiótica previa (cualquier antibiótico utilizado en los 30 dias previos

independiente el tiempo de uso), uso de quimioterapia en los 3 meses previos, uso de radioterapia en 3 meses previos, uso de dispositivos invasivos (catéter venoso central, sonda vesical o de nefrostomía, tubo orotraqueal, drenes quirúrgicos o sonda nasogástrica) al momento de la toma del cultivo, clasificación del tumor (sólido o hematológico), estado de actividad del tumor, presencia de neutropenia al momento del diagnóstico, microorganismo aislado, patrón de sensibilidad, procedimientos quirúrgicos en el último año. Cuando se complete la muestra estimada, estas variables serán evaluadas inicialmente en un análisis bivariado: aquellas que muestren valores de significación menores de 0.15 se incorporarán en los análisis multivariantes. Las variables que se incorporen en el modelo final se seleccionarán mediante una estrategia “stepwise”, manteniendo valores de probabilidad de entrada de 0.15. El modelo final se transformará en una regla de decisión, asignando puntajes iguales para cada variable, y también puntajes ponderados a cada variable mediante la división de cada coeficiente de regresión por la mitad del coeficiente más pequeño redondeado al entero más cercano. El poder predictivo del modelo se determinará mediante el cálculo del área bajo la curva ROC. Dada la naturaleza ordinal de las puntuaciones la estimación de las curvas ROC tendrá en cuenta aproximaciones libres de distribución paramétrica(30). Los puntos óptimos de corte se establecerán mediante el método propuesto por Liu(31). Adicionalmente se estimarán los valores de sensibilidad y especificidad, a diferentes puntos de corte, junto con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Todos los procedimientos de análisis estadístico serán realizados con el programa Stata 13®. Excepto para los procedimientos “stepwise” se utilizarán valores de significación del 5% y se probarán hipótesis a dos colas.

2.5. Fase 2 o de validación

El estudio se realizará en hombres y mujeres de cualquier edad que consulten por urgencias o que se encuentren hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología, entre el 1° de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2016 en el INC ESE.

2.5.1. Tamaño de muestra

Para el segundo componente (fase de validación-cohorte de prueba diagnóstica), se propuso buscar una sensibilidad y especificidad de 70% con una prevalencia aproximada del 25% para BLEE en enterobacterias(15) y una precisión del 5% alrededor del estimador, el tamaño de muestra calculado en la cohorte de validación es de 1346 pacientes.

2.5.2. Periodo en estudio

Para la fase 2 o de validación-cohorte de prueba diagnóstica se tomarán pacientes entre 1 de enero 2016 y 31 de diciembre de 2016.

2.5.3. Criterios de Inclusión para las fases 2 o de validación

Independientemente de la fase se van a incluir los pacientes que en el periodo del estudio cuenten con los siguientes criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de cualquier edad.
- Con diagnóstico oncológico confirmado (independiente del estado de clasificación y actividad del cáncer).
- Que consulten por urgencias o que se encuentren hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología.

2.5.4 Criterios de Exclusión para la fase 2 o de validación

- Información incompleta de las variables en estudio.
- Haber participado en la fase I.

2.5.5. Descripción de las intervenciones

Para la fase 2 o de validación se tomarán datos proporcionados por el laboratorio de microbiología del INC de pacientes a quienes se les hayan tomado cultivos de

cualquier muestra clínica entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2016 por medio de revisión de historias clínicas se les aplicará la escala desarrollada en la primera fase del estudio y el resultado será comparado con el aislamiento del cultivo.

El resultado de estos cultivos no se conocerá mientras se aplica la escala. Posteriormente un investigador que estará cegado para los resultados de la aplicación de la escala, brindará los resultados microbiológicos de los cultivos, con los datos obtenidos se realizarán los cálculos estadísticos descritos en el apartado de plan de análisis.

2.5.6. Procedimientos

No se realizará ningún procedimiento invasivo a pacientes. Se tomarán los datos suministrados por el laboratorio de microbiología de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se hará la revisión de historias clínicas del sistema SAP para obtener datos faltantes. La obtención de muestras para cultivo se llevará a cabo de acuerdo con los protocolos institucionales y según lo considere pertinente el médico tratante considerando la posibilidad de enfermedad infecciosa.

2.6. Conducción del estudio

2.6.1. Sitio de investigación

El presente estudio será realizado a partir de la revisión de Historias Clínicas del programa SAP dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología: Grupo de Infectología, Laboratorio Clínico, clínicos hospitalarios y de urgencias. Se usará el computador 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 involucra la toma ni el procesamiento de muestras la presente investigación no requiere una infraestructura especial para su desarrollo.

2.6.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos

No aplica.

2.6.3. Archivo de datos y sistematización

La revisión de historias clínicas y la consecución de los pacientes del estudio se realizarán a partir de las bases de datos confidenciales de los grupos clínicos, Infectología, Sistemas y Laboratorio clínico. Se revisarán las historias clínicas de los pacientes consignadas en el sistema SAP, con base en la información de los datos suministrados por el grupo de microbiología del laboratorio central. Por cada uno de los pacientes identificados se diligenciará un formulario con las variables de interés (tabla B-1), las cuales posteriormente se registrarán electrónicamente en el programa RedCap. Solo tendrán acceso a la información el grupo de investigadores mientras se realiza la recolección de datos.

2.6.4. Consideraciones éticas

Este proyecto debe realizarse de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas Clínicas, teniendo en cuenta el diseño metodológico y en consenso con la Declaración de Helsinki(32) y la pauta No. 1 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas (CIOMS) (33) el estudio es viable desde el punto de vista ético dado que permite llenar un vacío de conocimiento usando un diseño aceptado y con la participación de diferentes profesionales de la salud idóneos para la recolección, análisis e interpretación de los datos obtenidos. Adicionalmente permite el Fortalecimiento de la capacidad de investigación a través del entrenamiento del personal de salud lo que constituye un elemento importante de mejoramiento para las instituciones involucradas.

Según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia la presente investigación se considera sin riesgo dado que es un estudio retrospectivo, sin ninguna intervención sobre variables fisiológicas, biológicas, psicológicas 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 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; teniendo en cuenta la reglamentación internacional y nacional y considerando que el

estudio aquí propuesto se clasifica como investigación sin riesgo, se someterá a valoración por el comité de ética e investigaciones institucional para excluir la aplicación de consentimiento informado.

Adicionalmente y en consenso con las declaraciones previamente mencionadas tanto el protocolo como el proceso y el resultado final del estudio serán sometidos a verificación y aprobación por parte del Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

2.6.5. Seguridad

No aplica.

2.6.6. Consideraciones ambientales

No aplica.

2.6.7. Confidencialidad

El grupo investigador en conjunto se compromete a garantizar la confidencialidad de los datos durante todo el proceso del estudio. En primer lugar se mantendrá oculta la identidad de los individuos en las publicaciones científicas derivadas del mismo y dado que no se requerirá consentimiento informado en virtud del diseño metodológico escogido se omite las limitaciones de confidencialidad derivadas de la misma. Adicionalmente, el manejo de la información estará limitado a los investigadores en las diferentes etapas definidas dentro del proceso de investigación.

2.6.8. Aseguramiento y control de la calidad

Siendo un estudio de realización en el Instituto Nacional de Cancerología en conjunto con la Universidad Nacional de Colombia se encuentra cubierto por el sistema de monitoria de investigación del INC. Además, los investigadores se comprometen a la verificación mensual en cabeza del Investigador principal de la calidad de los datos recolectados y su procesamiento.

2.7. Resultados esperados

- Publicación de artículo en la Revista Colombiana de Cancerología.
- Título en la especialidad de Medicina Interna de un estudiante de la Universidad Nacional de Colombia.
- Presentación en congresos de Investigación.
- Creación de una base de datos que permita la realización de nuevos trabajos de grado y la formulación de nuevas preguntas de investigación.

2.8. Impacto esperado

- Conocimiento de la epidemiología local de las infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en población oncológica.
- Creación y validación de un sistema de puntuación para el reconocimiento de pacientes con riesgo de infección por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, en pacientes oncológicos (ya en curso).
- Fortalecimiento del lazo de cooperación entre el INC y la Universidad Nacional de Colombia.
- Planteamiento de nuevas investigaciones y trabajos de grado que se desprenden de la realización de este trabajo y esta base de datos entre los que se plantean:
 - Impacto de betalactamasas de espectro extendido en mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes con cáncer.
 - Factores de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer y aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE.

Capítulo 3. Resultados

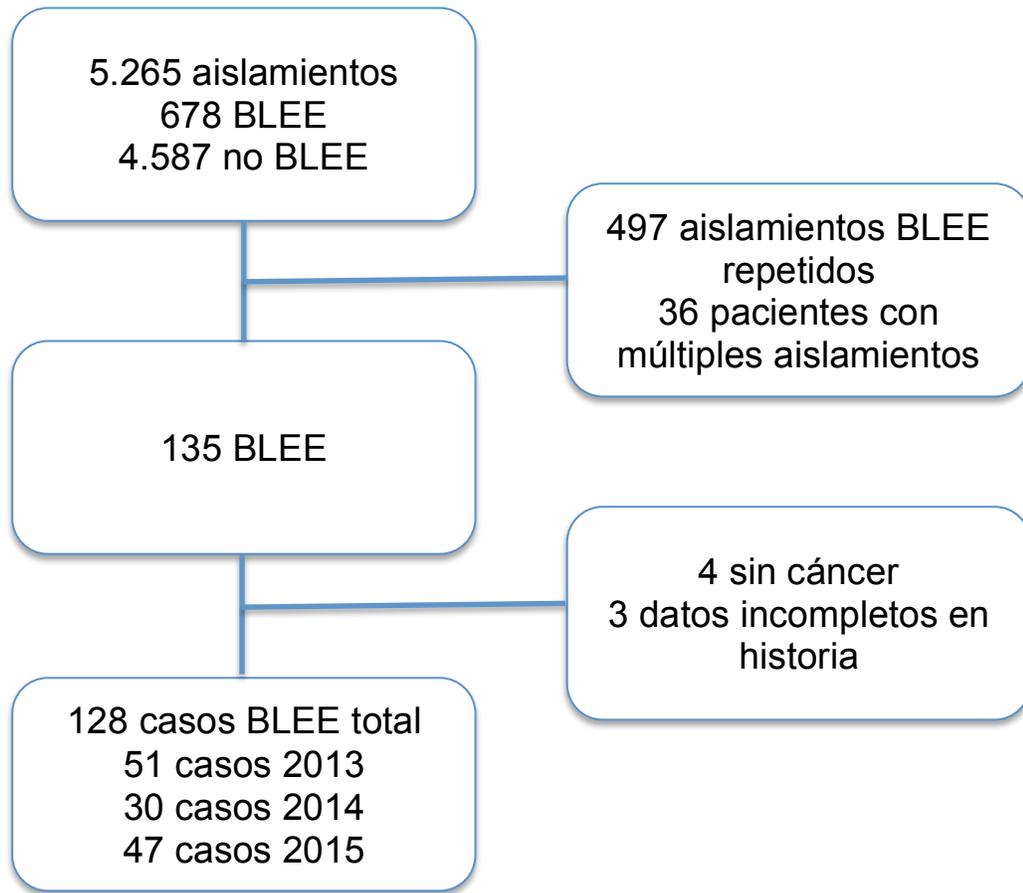
Para la presentación de los siguientes resultados, se incluyen 384 pacientes distribuidos en 128 casos correspondientes a los pacientes de la primera fase en los que el tiempo de recolección de la muestra clínica en la que se identificó una enterobacteria BLEE dentro de las primeras 48 horas de hospitalización y a los respectivos 256 controles.

Inicialmente se recibieron las bases de datos de laboratorio correspondientes a los aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE de los años 2013, 2014 y 2015 además del dato sobre el número total de enterobacterias identificadas por año.

En el año 2013, 2014 y 2015 se aislaron 1536, 1659 y 2070 enterobacterias, de las cuales fueron productoras de BLEE 204(13,28%); 207(12,47%) y 267 (12,89%), respectivamente; para un total en los tres años de 5.265 enterobacterias y 678 (12,87%) productoras de BLEE.

De los 678 aislamientos BLEE positivos recibidos se depuró la base de datos escogiendo por cada paciente un aislamiento cuando tenían múltiples cultivos en un ingreso y escogiendo el primer aislamiento cuando tenían múltiples ingresos, además se eliminaron los pacientes con criterios de exclusión (se eliminaron 3 por falta de datos en la historia clínica y 4 porque no tenían cáncer) quedando al final 128 casos BLEE positivos en los 3 años distribuidos así: 51 pacientes en 2013, 30 pacientes en 2014 y 47 pacientes en 2015. (Gráfico 3-1)

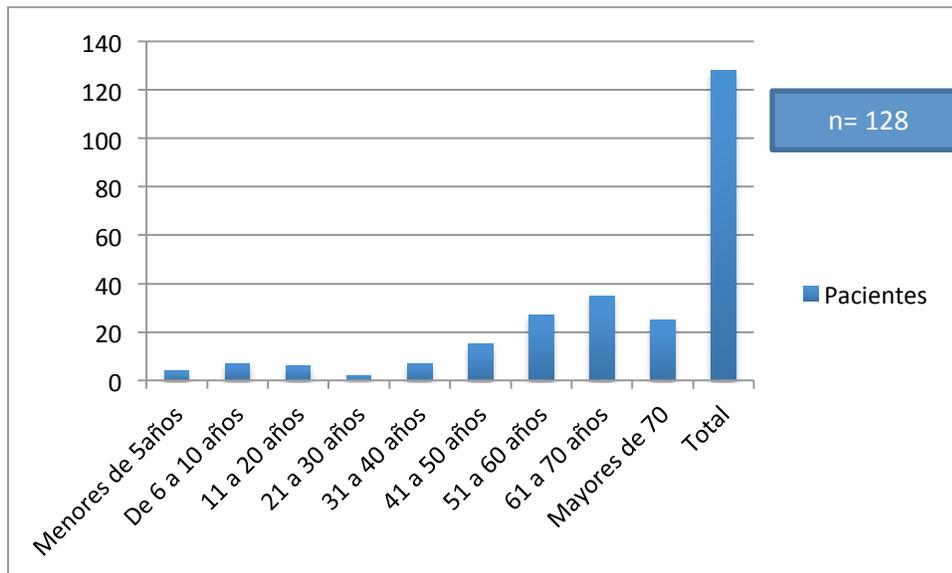
Gráfico 3-1 Disposición de pacientes para ingreso al estudio



De acuerdo al servicio de hospitalización los pacientes caso se distribuyen así: 107 de urgencias, 14 de hospitalización y 7 de la UCI.

En el análisis demográfico por edad y sexo de los casos se encontró una distribución discretamente mayor en mujeres que en hombre, 57 hombre y 71 mujeres, con un 55% de mujeres en total y mayor frecuencia en adultos con un 86,71% de los casos como lo muestra el gráfico 3-2.

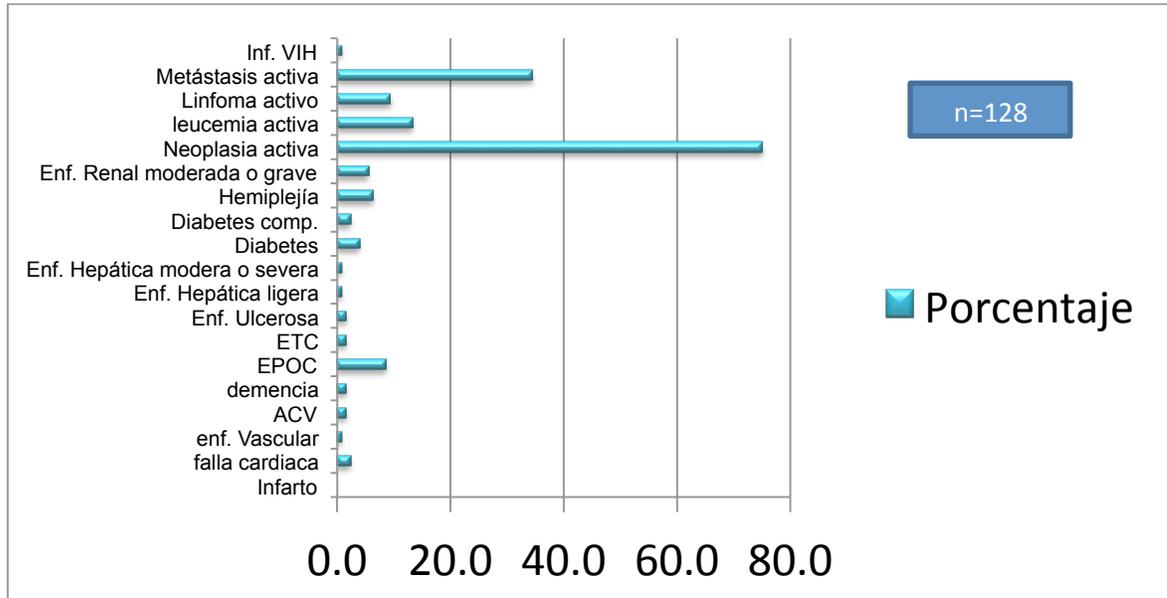
Gráfico 3-2. Distribución por edades.



La mayor parte de los pacientes ingresaron a la institución provenientes del hogar o remitidos de la consulta externa representando estos el 92%, remitidos desde otro servicio de hospitalización ingresaron el 5,5%, mientras que remitidos desde una UCI externa apenas el 2.5%.

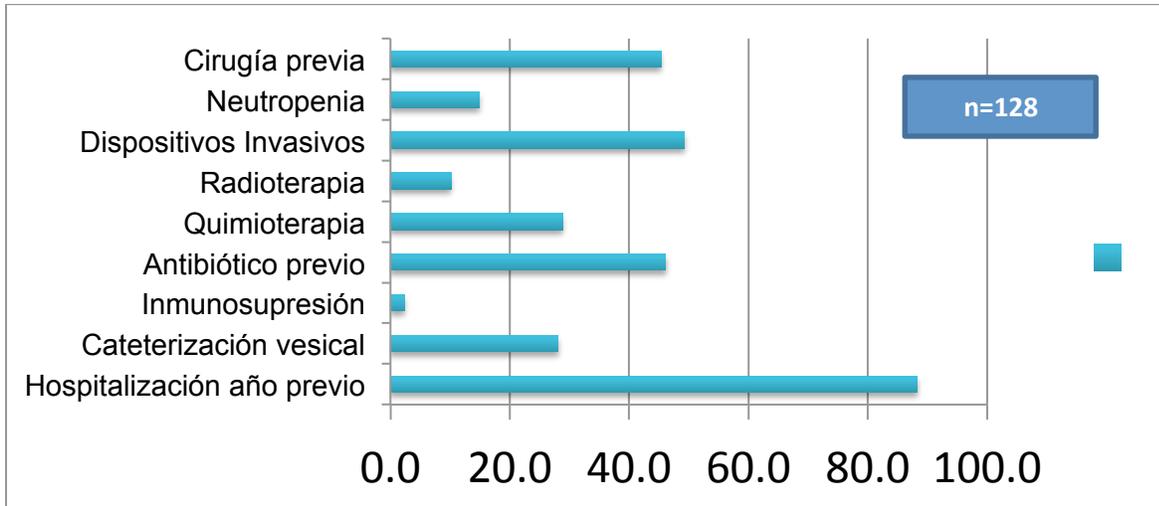
Con respecto a las comorbilidades y el índice de comorbilidad de Charlson, 29% presentaron comorbilidades no oncológicas, la más frecuentes fueron EPOC con 8,5%, seguido de hemiplejía (definida como hemiparesia, paraparesia o cuadriparesia densas por cualquier causa) y diabetes con 6,3% y enfermedad renal moderada con el 5,4%; y con respecto a la diabetes el 37,5% de los pacientes que padecían tal enfermedad presentaban complicaciones de la misma. En lo que concierne a las patologías oncológicas, solo 8 pacientes se encontraban en estado de remisión, en 76,8% la neoplasia era sólida, el 13,6% leucemias y el 9,6% restante linfomas. Solamente se presentó un paciente con infección por VIH. Al calcular el índice de Charlson, en 52 pacientes (40,6%) fue ≥ 4 ; el índice de Charlson promedio fue de 4,53; siendo ligeramente mayor en los hombres.

Gráfico 3-3. Distribución de comorbilidades



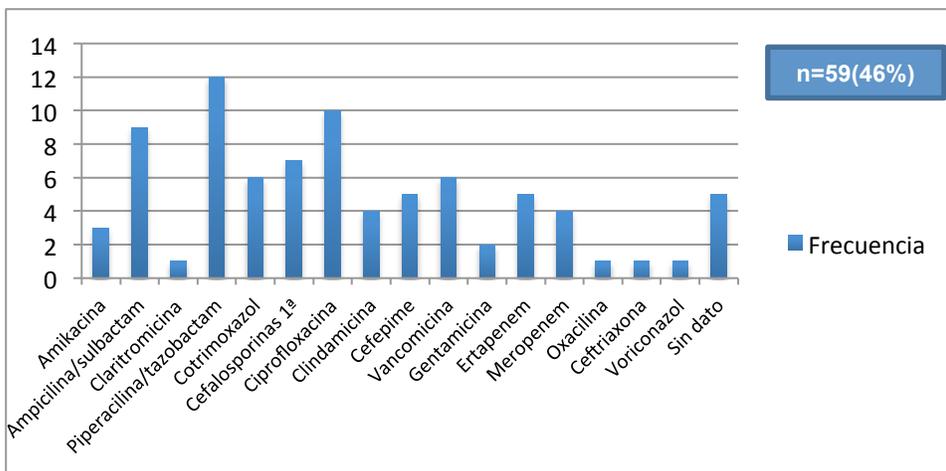
En lo relacionado con los factores asociados a la aparición de BLEE previamente identificados, el más común fue la hospitalización en el año previo, la cual se encontró en 113 pacientes (88%), le sigue el uso de dispositivos invasivos que se encontró en 63 pacientes (49%), el uso de antibióticos en 59 pacientes (46%) y la cirugía previa (45.3%).

Gráfico 3-4 Frecuencia de factores de riesgo



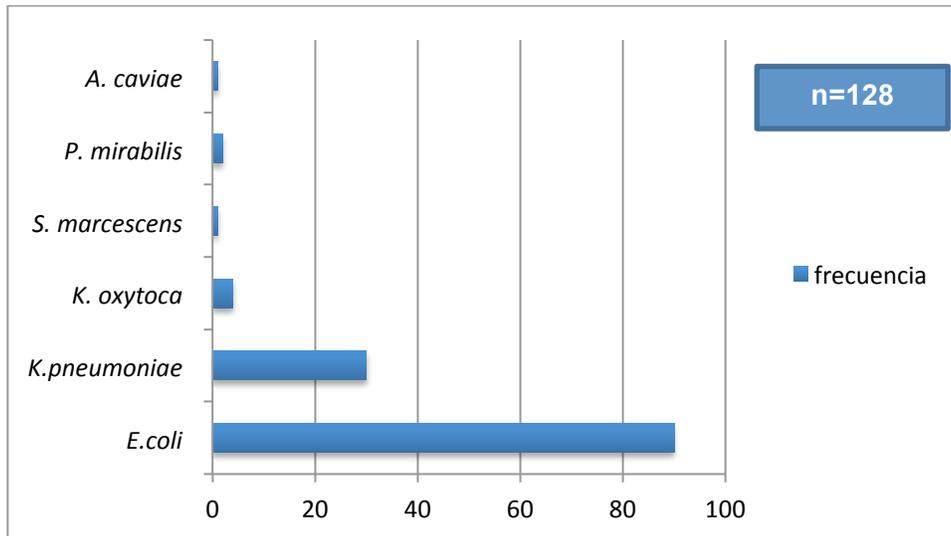
49 pacientes recibieron previamente terapia antimicrobiana, los antibióticos más usados en este grupo fueron entre los betalactámicos principalmente la piperacilina/ tazobactam, seguido por la ciprofloxacina y vancomicina; se encontraron en menor proporción aminoglucósidos, claritromicina, cotrimoxazol en 6 pacientes de los cuales 4 lo recibían dosis profilácticas y voriconazol, en 5 pacientes no hubo claridad acerca del antibiótico usado.

Gráfico 3-5. Frecuencia de antimicrobianos.



Las enterobacterias más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* con más del 90% de los casos, adicionalmente se aislaron *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* y *Aeromonas caviae*.

Gráfico 3-6 Frecuencia de enterobacterias BLEE



Los datos de los pacientes correspondientes a los controles se adicionan como tablas en el apéndice, no se relacionan en el análisis descriptivo ya que al ser muestras no aleatorias escogidas según la necesidad para controles de los casos no representan adecuadamente la epidemiología de la población no BLEE y su análisis debe hacerse a la luz de la comparación con los casos, y siendo este un análisis meramente descriptivo preliminar de los datos totales no se realizarán comparaciones entre los grupos con el fin de evitar violaciones en el protocolo del estudio.

Capítulo 4. Discusión

El presente estudio se diseñó con el fin de identificar los factores riesgo para infección por enterobacterias productoras de BLEE, en este escrito presentamos resultados parciales del mismo y como resultado esperado de cumplir con el requisito de trabajo de grado para especialidad de medicina interna. Considerando el protocolo aprobado por los Comités de ética institucionales para la realización del estudio y con el fin de mantener el cegamiento y respetar las normas de buenas prácticas de investigación se realiza un análisis descriptivo de los datos recogidos de los 128 casos, que cumplen con el criterio de tener un resultado positivo para enterobacteria BLEE, de cualquier muestra clínica y no se realizan comparaciones, ni análisis de estos últimos, ya que al ser una muestra muy pequeña con respecto al total y al haber sido escogidos de acuerdo al apareamiento con los casos no representan adecuadamente la epidemiología en general de la población que representan y se pueden sacar conclusiones inapropiadas.

Los resultados descriptivos que aquí se muestran corresponden a la tercera parte de la muestra calculada y por el tiempo de aislamiento de la enterobacteria, esto es en las primeras 48 horas de haber ingresado a la institución, es posible que corresponda a pacientes de procedencia ambulatoria, lo cual podría cambiar la distribución de las resistencias bacterianas globales y puede influir de otras formas en resultados que no podremos valorar hasta tener un total de la población para hacer análisis más precisos y las comparaciones adecuadas.

Como primer punto encontramos una prevalencia prácticamente constante de la producción de BLEE entre los aislamientos de enterobacterias en general, dato que coincide en aproximación por los reportados con los informes de GREBO y otros grupos nacionales de estudios en resistencia bacteriana(6,7,15), que si bien reportan tasas un poco más elevadas, sólo toman en cuenta *E. coli*, *K. pneumoniae* y en algunos casos *E.*

cloacae, lo cual si bien es adecuado con fines epidemiológicos, no lo es tanto con fines de predicción clínica, ya que no se puede predecir la aparición de estas o de otras enterobacterias, además es de tener en cuenta que la población hasta el momento analizada, que por tener menos de 48 horas hospitalizada, pero a su vez por tener consultas frecuentes al centro hospitalario se comporte de una manera diferente tanto a pacientes hospitalizados, como a pacientes ambulatorios sin cáncer.

La frecuencia de aislamientos por año no es interpretable como incidencia o prevalencia dado que no hay datos acerca de egresos anuales ni de casos en años previos, podría por lo tanto esta información plantear una nueva pregunta de investigación con respecto al comportamiento epidemiológico de las betalactamasas de espectro extendido.

Dentro de los factores asociados de mayor peso estadístico se encuentra el uso previo de antibióticos en este grupo de pacientes aparecen entre los de mayor frecuencia los betalactámicos (principalmente penicilinas + inhibidor de betalactamasa y cefalosporinas principalmente de primera y tercera generación) seguidos por las quinolonas y con menos frecuencia aminoglucósidos y cotrimoxazol, aunque es de tener en cuenta que en la mayoría de ocasiones este aparece como profiláctico y en terapia con otros antibióticos. Lo anterior coincide con trabajos como el de Tumbarello, Slekovec, Cortés entre otros que reportan principalmente los betalactámicos y las quinolonas como principales inductores de BLEE(4,14,34,35).

Con respecto a los siguientes datos epidemiológicos se evidencia una prevalencia de las neoplasias sólidas un poco menor a la reportada por la IARC para Colombia que reporta aproximadamente una distribución de los cánceres como 90% neoplasia sólida contra 10% de neoplasias hematológicas(36), diferente a lo observado en esta muestra en la que se observa una proporción de casi el 25% de neoplasias hematológicas, dato que habrá que confirmar al aumentar el tamaño de muestra en lo subsecuente del estudio, de ser así revisar su poder como factor de riesgo o que simplemente podría estar influenciado por el tamaño de la muestra o por la epidemiología de la población institucional.

Con respecto a los datos de resistencia y microbiología se observa una frecuencia de cepas similar a lo reportado en otras literaturas conservando la *E. coli* el primer lugar en frecuencia entre las enterobacterias seguida por *K. pneumoniae* y con muchas menos frecuencia otras enterobacterias, esto coincide con reportes de años similares como los de GREBO, GERMEN, CIDEIM y otros grupos que reportan a la red de vigilancia en resistencia bacteriana(6,7,15).

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

Como se mencionó previamente este documento pretende presentar un informe preliminar del trabajo principal y por tanto tiene las limitaciones propias del tamaño de la muestra, el sesgo de elección de la muestra hasta el presente dado por el tiempo de recolección, ser un trabajo hasta el momento meramente descriptivo de una población seleccionada que impide hacer adecuadas comparaciones con el grupo control.

Por el momento solo podemos observar con los resultados parciales que la población incluida hasta el momento (pacientes con cáncer confirmado independiente del estado de actividad que consultan por síntomas sugestivos de enfermedad infecciosa en el Instituto Nacional de Cancerología, con aislamiento en las primeras 48 horas de ingreso de enterobacterias productoras de BLEE) tienen un comportamiento epidemiológico similar al descrito tanto para población general como para otras poblaciones oncológicas con diferencias tal vez en la frecuencia de la ubicación del tumor con aumento en tumores hematológicos, con altas tasas de hospitalización previa, procedimientos quirúrgicos previos y presencia de dispositivos invasivos.

Hace falta complementar el resto de la población para verificar la existencia y el peso de tales factores y la existencia de otros adicionales.

5.2 Recomendaciones

Se presentan como una serie de aspectos que se podrían realizar en un futuro para emprender investigaciones similares o fortalecer la investigación realizada.

A. Anexos: Formato de recolección de datos

Record ID:

1. Formulario N°

2. Iniciales del participante:

3. RA

4. Cedula de ciudadanía:

5. Edad: _____ Años.

6. Sexo: M. Masculino. F. Femenino.

7. Fecha de ingreso: __ __/__ __ __/__ __ __ __

8. Fecha de recolección __ __/__ __ __/__ __ __ __

9. Servicio de recolección: U: H: UCI:

10. Fuente de admisión: H: A: U:

11. Tiempo de hospitalización al momento de la toma del cultivo: _____ días.

12: indice de comorbilidad de Charlson:

Edad _____ años.

Infarto miocardico S: N:

Falla cardiaca S: N:

Enfermedad vascular S: N:

ACV S: N:

Demencia S: N:

EPOC S: N:

Enfermedad del tejido conectivo S: N:

Enfermedad ulcerosa S: N:

Enfermedad hepática ligera S: N:

Enfermedad hepática moderada o severa S: N:

Diabetes S: N:

Diabetes con complicaciones S: N:

Hemiplejía S: N:

Enfermedad renal moderada o grave S: N:

Neoplasia activa S: N:

Leucemia activa S: N:

Linfoma activo S: N:

Metástasis activa S: N:

Infección por VIH S: N:

Resultado : _____

13. Hospitalización en el año previo: S: ___ N:___

14. Cateterización vesical 30 días previos S: ___ N:___

15. Terapia inmunosupresora * S: ___ N:___

16. Terapia antibiótica previa S: ___ N:___

Cual:

17. Quimioterapia* S: ___ N:___

18. Radioterapia* S: ___ N:___

19. Uso de dispositivos invasivos** S: ___ N:___

20. Ubicación tumor primario S: ___ H:___

21. Estado de actividad del tumor A: ___ R:___

22. Presencia de neutropenia S: ___ N:___

23. Procedimientos quirúrgicos último año S: ___ N:___

24. Microorganismo aislado

25. Patrón de sensibilidad B:___ C: ___ S:___

- 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:

A. Anexo: Tablas de datos

Tabla B-1: Distribución de casos por edad.

Edad	Frecuencia
Menores de 6 años	4
De 6 a 10 años	7
11 a 20 años	6
21 a 30 años	2
31 a 40 años	7
41 a 50 años	15
51 a 60 años	27
61 a 70 años	35
Mayores de 70	25
Total	128

Tabla B-2: Distribución de casos por servicio de toma de muestra.

Servicio de recolección	Frecuencia
Urgencias	107
Hospitalización	14
UCI	7
Total	128

Tabla B-3: Distribución de casos por fuente de admisión.

Fuente de admisión	Frecuencia
Hospitalización	7
Ambulatorio	119
UCI	2
Total	128

Tabla B-4: Distribución por sexo, comorbilidades y factores de riesgo:

Nº pacientes	CASOS			Porcentaje %
	Hombres	Mujeres	Total	
	57	71	128	
Comorbilidad				
Infarto	0	0	0	0
falla cardiaca	2	1	3	2.3
enf. Vascular	1	0	1	0.7
ACV	2	0	2	1.5
demencia	1	1	2	1.5
EPOC	6	5	11	8.5
ETC	0	2	2	1.5
Enf. Ulcerosa	1	1	2	1.5
Enf. Hepática ligera	1	0	1	0.7
Enf. Hepática moderada o severa	0	1	1	0.7
Diabetes	4	1	5	3.9
Diabetes comp.	1	2	3	2.3
Hemiplejía	5	3	8	6.2
Enf. Renal moderada o grave	4	3	7	5.4
Neoplasia activa	42	54	96	75
leucemia activa	7	10	17	13.2
Linfoma activo	5	7	12	9.3
Metástasis activa	22	22	44	34.3
Inf. VIH	0	1	1	0.7
Charlson (prom)	4.8	4.3	4.53	
Charlson >4	26	26	52	40.6
Factor de riesgo				
Hospitalización año previo	52	61	113	88.2
Cateterización vesical	25	11	36	28.1
inmunosupresión	0	3	3	2.3
Antibiótico	31	28	59	46.0
Quimioterapia	17	20	37	28.9
Radioterapia	3	10	13	10.1
Dispositivos Invasivos	37	26	63	49.2
Neutropenia	6	13	19	14.8
Cirugía	33	25	58	45.3

Tabla B-5: Antibióticos por frecuencia.

Antibiótico	Frecuencia
Amikacina	3
Ampicilina/sulbactam	9
Claritromicina	1
Piperacilina/tazobactam	12
Cotrimoxazol	6
Cefalosporinas 1^a G	7
Ciprofloxacina	10
Clindamicina	4
Cefepime	5
Vancomicina	6
Gentamicina	2
Ertapenem	5
Meropenem	4
Oxacilina	1
Ceftriaxona	1
Voriconazol	1
Sin dato	5

* 4 pacientes lo usaron en dosis profilácticas

Tabla B-6: Microorganismos por frecuencia.

Microorganismo	frecuencia	Porcentaje %
<i>E.coli</i>	90	70.3
<i>K. pneumoniae</i>	30	23.4
<i>K. oxytoca</i>	4	3.1
<i>S. marcescens</i>	1	0.7
<i>P. mirabilis</i>	2	1.5
<i>P. mirabilis</i>	2	1.5
<i>A. caviae</i>	1	0.7
Total	128	

Tabla B-7: Cronograma.

Actividad	Fecha	Estado
Planteamiento del proyecto.	Noviembre 2014 – Febrero 2015	Completo
Construcción del protocolo.	Marzo 2015 – Julio 2016	Completo
Aprobación de presupuesto.	Septiembre 2016	Completo
Construcción instrumento de recolección de datos.	Agosto 2016 – septiembre 2016	Completo
Aprobación de protocolo por INC.	Febrero 2017	Completo
Obtención de acta de inicio.	Marzo 2017	Completo
Obtención y depuración bases de datos.	Marzo 2017 – mayo 2017	Completo
Reporte preliminar	Junio 2017	Completo
Finalización recolección de datos primera fase	Julio 2017 - Septiembre 2017	Pendiente
Análisis de datos y construcción de la escala	Agosto 2017	Pendiente
Recolección de datos segunda fase	Octubre 2017 – Marzo 2018	Pendiente
Análisis de datos segunda fase	Abril 2018	Pendiente
Cierre técnico científico	Mayo 2018 . agosto 2018	Pendiente
Cierre administrativo	Agosto 2018 –Septiembre 2018	Pendiente

Bibliografía

1. Cuervo SI, Sánchez R, Gómez-Rincón JC, Almenares C, Osorio JP, Vargas MJ. Comportamiento de casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en pacientes con cáncer de un hospital de tercer nivel de Bogotá, D.C. *Biomédica*. 2014;34:170–80.
2. Ana C, Garcia A. Betalactamasas de espectro extendido. Importancia Clínica . *Com Form Contin Asoc española Biopatol médica*. 2008;2.
3. 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;55(7):3485–90.
4. Slekovec C, Bertrand X, Leroy J, Faller J-P, Talon D, Hocquet D. Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission Is Not That Simple. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012;56(4):2218–9. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.06376-11>
5. Johnson SW, Anderson DJ. 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*. 2012;29(6):997–1003.
6. Red Nacional de la Vigilancia de la resistencia Bacteriana y de las Infecciones Asociadas al Cuidado de la salud, (Colombia). Estado Del Arte De La Resistencia Bacteriana Y La Vigilancia Epidemiológica De Las Infecciones Asociadas Al Cuidado De La Salud En Colombia. 2014;1–31.

7. Leal. Aura Lucía; Alvarez. Carlos. Boletín GREBO, Número 7,. Grebo Issn 2027 - 0860 [Internet]. 2015;(2027). Available from: http://www.grebo.org/documentos/Boletin_Grebo_2015.pdf
8. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2013;32(7):841–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354675>
9. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* [Internet]. 2009;58(4):299–307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.002>
10. García Hernández A, García-Vázquez E, Gómez Gómez J, Canteras M, Hernandez-Torres A, Ruiz Gómez J. Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(2):56–60.
11. Luis J, Franco B, Dolores M, León T De, Montoya MR, Carvajal EM, et al. infecciones intrahospitalarias en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Cancerol*. 2000;46(1):17–20.
12. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez MÁ, Batlle M, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(3):355–60.
13. Horasan ES, Ersoz G, Horoz M, Göksu M, Karacorlu S, Kaya A. Risk factors for infections caused by multidrug-resistant bacteria in patients with solid tumours. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(2):107–11.
14. Cortés J, Urdaneta A, Potdevin G, Bermúdez D, Molina C, Arroyo P. Impacto de las β -lactamasas de espectro extendido en los pacientes con cáncer. *Rev Colomb*

- Canceolog. 2006;10(3):183–96.
15. Leal AL. Informe institucional Instituto nacional de cancerología AÑO 2015. Boletín informativo GREBO. 2015.
 16. Tumbarello M, Treccarichi EM, Caira M, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, et al. Derivation and Validation of a Scoring System to Identify Patients with Bacteremia and Hematological Malignancies at Higher Risk for Mortality. *PLoS One*. 2012;7(12):8–11.
 17. Li D, Chen Y, Zhang W, Zheng S, Zhang Q, Bai C, et al. Risk factors for hospital-acquired bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* among cancer patients. *Irish J Med Sci (1971 -)* [Internet]. 2013;183(3):463–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11845-013-1043-6>
 18. Bradford P a, Bradford P a. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century : Characterization , Epidemiology , and Detection of This Important Resistance Threat Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century : Characterization , Epidemiology , and Detection of This Importa. 2001;14(4):933–51.
 19. Ambler RP. The Structure of beta-Lactamases. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 1980;289(1036):321–31. Available from: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.1980.0049>
 20. Bush K, Jacoby G a. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969–76.
 21. Arias Leon G. Características clínicas y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de enterobacterias causantes de IVU bde origen comunitario en pacientes adultos de siete hospitales pertenecientes a la red GREBO 2009 - 2010. 2011;1–37.
 22. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramírez 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* [Internet].

- 2013;17(2):80–9. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393921370167X>
23. Bogotá DE. Secretaria Manual De Actualizacion En Resistencia Bacteriana Y Normas Clsi M100 – S20. Control. 2010;1–78.
24. Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Van Der, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016;315(8):801–10.
25. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases [Internet]. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014. 3463-3480
26. Cabello R. Microbiología y Parasitología Humana. Editor Medica Panam. 2007;633–77.
27. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. Bmj. 2012;345(sep19 1):e5368–e5368.
28. Pepe MS. The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction [Internet]. Design. 2007. Available from:
<http://www.mendeley.com/research/statistical-evaluation-medical-tests-biomarkers-classification/>
29. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994;47(11):1245–51.
30. Pepe MS. The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction [Internet]. Cancer Research. 2003. 302 p. Available from:
<http://www.amazon.com/dp/0198565828>
31. Liu X. Classification accuracy and cut point selection. Stat Med. 2012;31(23):2676–86.
32. Helsinki D De. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asoc Médica Mund [Internet]. 2008;1–8. Available from:

http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmaco-clinica/inv_clinica_faltante.doc

33. Favalaro A. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. *Index Infectológico* [Internet]. 2008;1–119. Available from: <http://www.gramonbago.com.uy/imgnoticias/16791.pdf#page=11>
34. Treçarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* [Internet]. 2009;58(4):299–307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.002>
35. Alvarez C, Cortes J, Arango Á, Correa C, Leal A. Resistencia Antimicrobiana en Unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Colombia, 2001-2003. *Rev Salud Pública*. 2006;8(1):86–101.
36. Alvis LF, Acuña L, Sanchez P. Boletín de información técnica especializada fondo colombiano enfermedades de alto costo. 2016;1(4):1–12.