

Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Palacios-Baena ZR et al. J Antimicrobiol Chemoter 2017; 72: 906-13. Maria José Sepúlveda, Daniela Hurtado, Miguel Ángel García 19 – DIC - 2022

A/ ¿Son válidos los resultados del estudio?

Preguntas de eliminación

1. ¿La regla responde a una pregunta bien definida?.....SÍ

- ¿Se define claramente el tipo de pacientes a los que se aplica la regla?

Población: pacientes incluidos en el estudio INCREMENT: estudio de cohortes retrospectivas internacional multicéntrico que incluye enfermos con episodios consecutivos de bacteriemia debido a Enterobacteriales productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEA / ESBL) o carbapenemasas diagnosticados en los centros participantes **entre enero de 2004 y diciembre de 2013**. Registro del estudio en ClinicalTrials.gov. Los centros hospitalarios fueron seleccionados por la experiencia previa en detectar esas bacterias y recoger información sobre pacientes con bacteriemia. Se incluyeron un máximo en cada centro de 50 pacientes consecutivos con bacteriemia por Enterobacteriales productores de BLEE. Se incluyeron episodios subsiguientes en el mismo paciente por el mismo germen si habían pasado > 3 meses. 37 hospitales terciarios procedentes de 11 países: España, Alemania, Italia, Grecia, Israel, Turquía, Suráfrica, Canadá, USA, Argentina y Taiwan.

(ESTUDIO RETROSPECTIVO: se han incluido los pacientes en los que se ha detectado la bacteriemia, el paciente con cuadro clínico y hemocultivo positivo, y se han recogido los datos previos del enfermo de interés “hacia atrás”: tras entrar el paciente en el estudio se obtienen datos sociodemográficos, origen de la bacteriemia, etc). Es importante saber si el clínico que recoge los datos “está ciego” al evento final, es decir, si no sabe si el clínico sabe si el enfermo fallece o no durante los primeros 30 días -evento de interés-. Ese dato parece que no se recoge en el apartado Métodos).37 hospitales terciarios procedentes de 11 países: España, Alemania, Italia, Grecia, Israel, Turquía, Suráfrica, Canadá, USA, Argentina y Taiwan.

Criterios de exclusión: bacteriemias polimicrobianas, episodios no significativos clínicamente, no disponibilidad de datos clave. Además, ya que las variables predictivas deben estar disponibles en las primeras 48 h tras la extracción de los cultivos, los pacientes que fallecen en esas primeras 48 horas se excluyen. Seguimiento de los pacientes incluidos en el trabajo durante los siguientes 30 días tras la extracción de los hemocultivos. Los pacientes incluidos se aleatorizaron para asignar 2/3 a la cohorte de derivación de la regla y 1/3 a la cohorte de validación de la regla, antes de que se aplicaran los criterios de exclusión.

Métodos fenotípicos estándar de detección de las BLEE producidas con sistemas automatizados de difusión en discos, interpretando según los puntos de corte de los criterios CLSI.

- ¿Están adecuadamente descritas las variables predictoras?

Las variables introducidas están poco sujetas a la interpretación subjetiva, y se obtienen posiblemente a posteriori en el “día 0”:

*demográficas;

*condiciones crónicas subyacentes y su gravedad según la clasificación de McCabe:

- no fatales, no es esperable su fallecimiento en los siguientes 5 años;
- finalmente fatal, su muerte es esperable en los próximos 5 años; y
- rápidamente fatal, el fallecimiento es esperable en los próximos 3 meses.

*índice de comorbilidad de Charlson

*gravedad de la condición aguda según el score de Pitt (presencia de fiebre, hipotensión arterial, uso de ventilación mecánica, parada cardíaca, status mental; es un indicador de mortalidad), medido de forma retrospectiva el día de antes de la bacteriemia

*tipo de adquisición (nosocomial si los signos o síntomas de infección empezaron más de 48 horas tras el ingreso en el hospital o menos de 48 horas tras el alta del hospital; en el resto de casos, se considera de adquisición comunitaria).

*tipo de sala de ingreso (médica, quirúrgica, urgencias, UCI)

*origen de bacteriemia según la definición de los CDC

*gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica (sepsis, sepsis grave, shock séptico): definiciones antes de las últimas definiciones SEPSIS-3: según esas definiciones antiguas, sepsis es un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica SIRS de origen infeccioso, sepsis grave es cuando se acompaña algún dato de fallo orgánico o de afectación del estado del enfermo, y shock séptico cuando se precisan drogas vasoactivas. Según las definiciones actuales SEPSIS-3, la “sepsis” se equipara a la “sepsis grave” antigua (puntuaciones de qSOFA o SOFA > 2).

*microorganismo aislado

*terapia antibiótica: empírica si se administró antes de que los datos de susceptibilidad estuviesen disponibles; a partir de entonces, dirigida. Se consideró apropiada si se administraron en el primer día desde la extracción de hemocultivos en el tratamiento empírico, y en los primeros 4 días para el tratamiento dirigido, siendo sensible o intermedio según las recomendaciones del CLSI del 2012. Para los hemocultivos extraídos antes de 2012, la categoría se revisó según la CMI o el tamaño de inhibición. En todos los pacientes se recibió tratamiento iv. La regla debería usarse el día 3, por eso se consideran antibióticos precozmente dirigidos los usados a partir de ese día, en que se suele disponer de los resultados de sensibilidad; cualquier cambio posterior no se consideró para el análisis.

- ¿El desenlace es relevante y tiene sentido? (el desenlace se puede expresar como una probabilidad o un curso de acción)

Mortalidad a los 30 días. Es objetiva y tiene sentido clínico.

2. ¿La población a estudio de la que se derivó la regla incluyó a un espectro adecuado de pacientes?.....**SÍ**

- ¿Es adecuado el método de selección de pacientes? (*ambas poblaciones del hospital*)
- ¿Está adecuadamente representado el espectro de pacientes en los que tiene sentido aplicar la regla? (*espectro amplio, ingreso por cualquier causa*)

Son pacientes consecutivos diagnosticados en hospitales terciarios acostumbrados a manejar bacteriemias por BGN. Son bacteriemias que se presentan en esos hospitales, con estancia previa en el hospital corta aunque 49 y 47% de pacientes tienen bacteriemias NOSOCOMIALES (precozes).

Intenta luchar contra el sesgo de selección: inclusión de casos consecutivos, de casos de adquisición comunitaria y hospitalaria; y contra el sesgo de información (usó variables estándar, bien definidas, fáciles de recoger).

3. ¿Se validó la regla en un grupo diferente de pacientes?.....**NO**

- No basta con que la regla funcione en la población a partir de la cual se ha derivado.
- La validación se realizó con pacientes similares o distintos a aquellos con los que se generó.

Los pacientes en los que se comprueba la regla se obtienen del mismo grupo inicial, y esos enfermos se aleatorizan a DC o VC antes de que se aplicasen los criterios de exclusión, por lo que deben ser análogos (la tabla 1 confirma eso: edad similar 68-69 años, 57-55% hombres, fuente urinaria 44-41%, sala donde está el paciente al ingreso PU 47-45%, mayoría de gérmenes E coli y K pneumoniae (70 y 21% en DC, y 66 y 24% en VC), con McCabes avanzados (49 y 52,7%) y presentación como sepsis grave/“shock séptico (36 y 32%) con porcentajes similares.

Preguntas de matiz

4. ¿Hubo una evaluación ciega del desenlace y de las variables predictoras?.....**SÍ**

- ¿Las personas que valoraban el resultado conocían los datos clínicos?
- ¿Las personas que medían las variables predictoras conocían el desenlace?

El desenlace es una variable dura (mortalidad por todas las causas a los 30 días) no influenciada por el conocimiento previo del evaluador. Las variables predictoras se evaluaron en el “momento 0”. **No lo especifica claramente**, pero se puede sobreentender que la evaluación del resultado no estaba relacionada de ningún modo con la valoración de las variables predictoras.

5. ¿Se midieron las variables predictoras y el desenlace en todos los pacientes?.....**SÍ**

- ¿Están bien descritas las exclusiones?
- A veces el desenlace no se puede medir de la misma forma en todos los pacientes.

Al valorar la tabla 2, los valores discretos de cada ítem divididos por el total de la columna nos dan un porcentaje que es el que figura entre paréntesis, no hay por tanto pérdidas. Por ejemplo, edad > 50 años, corresponde a 103), 103 / 115 (número total de fallecidos) corresponde al porcentaje de fallecidos (89). **ADEMÁS ACLARA QUE SE EXCLUYERON PACIENTES (1) CON DATOS MISSING.** Ningún paciente se perdió en el seguimiento.

6. ¿Se describen los métodos de derivación y validación de la regla?.....**SÍ**

- ¿Se incluyen las variables importantes y los criterios de positividad?
- ¿Se describe la reproducibilidad de las medidas?

El índice predictivo se calculó en la cohorte de derivación (DC), usando los tests estadísticos adecuados (JI CUADRADO o test exacto de Fisher en variables categóricas, o t Student y U Mann-Whitney en variables continuas). Se convirtieron las variables continuas y categóricas de más de 2 categorías a dicotómicas en el análisis con el software **CART** (classification and regression tree). Los centros participantes se clasificaron en de alto y bajo riesgo de mortalidad según otras variables con el uso del software ¿¿**TREENET**?? Las variables con $p < 0,2$ y aquellas consideradas clínicamente importantes se incluyeron en un modelo de regresión logística y seleccionadas manualmente con un método paso a paso (stepwise). Para controlar la influencia de la multicolinealidad se calculó el valor del ¿¿**factor de inflación de la varianza**?? (intentar medir lo mismo con variables teóricamente distintas, intentar simplificar al máximo de variables explicadoras “puras”). Se exploraron las interacciones. Se obtuvo cada coeficiente predictivo dividiendo cada coeficiente de regresión entre la mitad del coeficiente menor, y redondeando a la unidad más cercana.

El poder discriminatorio de los modelos se evaluó calculando el área bajo la curva ROC y la bondad de ajuste se valoró con el test de Hosmer-Lemeshow (compara valores observados y previstos). Se calcularon S, E, VPP, VPN, seguridad (accuracy) y coeficientes de probabilidad positivos y negativos. Posteriormente se aplicó el score a la cohorte de validación.

B/ ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Se puede calcular el rendimiento de la prueba?

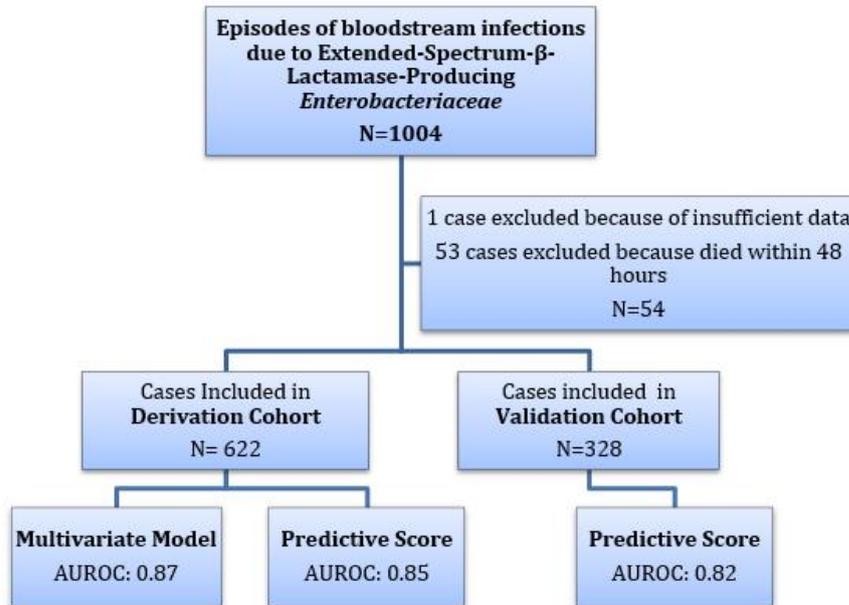
- Los resultados pueden presentarse como: S, E, LR+, LR-, curva ROC, curvas de calibración, etc.

8. ¿Cuál es la precisión de los resultados?

- Es el momento de reflexionar sobre el tamaño de la muestra y el número de variables de la RPC.
- ¿Es suficientemente robusta la regla? (se ha intentado refinar: análisis de sensibilidad, etc)

Se obtuvieron 1004 de bacteriemias por Enterobacterales-BLEE; se excluyeron 1 paciente por ausencia de gran número de datos importantes y 53 pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas de evolución. Finalmente se incluyeron los 950 casos restantes. Se caracterizaron BLEE en 330 (34,7%), con 260 (78,8%) tipo CTX-M, 58 (17,7%) tipo SHV y 51 (15,5%) tipo TEM; 27 aislamientos tuvieron más de un tipo de BLEE. Se distribuyeron 622 pacientes en la DC y 328 en la VC.

Supplementary Figure S7. Flowchart reporting numbers of participants and reasons for excluded cases. AUROC: Area under the receiver operating curve.



Dicotomización de acuerdo con software CART: edad (\leq o $>$ 50 años), índice de Charlson ($<$ o \geq 2), McCabe (tras cierto tiempo y rápidamente fatal o no fatal), score de Pitt ($>$ o \leq 3), gravedad de la respuesta inflamatoria (sepsis grave y shock séptico versus sepsis -definiciones antiguas, antes de Sepsis3-).

Análisis univariante que muestra variables asociadas con la mortalidad a 30 días:

VARIABLES INICIALMENTE SIGNIFICATIVAS EN DC	VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE FINAL	OR CRUDO	BETA / OR AJUSTADOS	SCORE
Edad > 50 años	Edad > 50 años	1,87	0,97 / 2,63	3
Infección por Klebsiella spp	Infección por Klebsiella spp	2,79	0,73 / 2,08	2
Adquisición nosocomial	NO INCLUIDA????			
Índice Charlson \geq 2	NO (muy colinear con McCabe)			
Score de Pitt > 3	Score de Pitt > 3	7,23	1,11 / 3,04	3
Enfermedad basal finalmente o rápidamente fatal (clasificación McCabe)	Enfermedad basal finalmente o rápidamente progresiva (clasificación McCabe)	4,08	1,36 / 3,91	4
Infección previa no urinaria	Infección previa no urinaria	3,68	1,28 / 3,60	3
Presentación como sepsis grave o shock séptico	Presentación como sepsis grave o shock séptico	7,50	1,56 / 4,80	4
Terapia antibiótica dirigida precoz inapropiada	Terapia antibiótica dirigida precoz inapropiada (similar efecto en terapias con carbapenemes vs no carbapenemes)	3,22	0,90 / 2,47	2

Sexo masculino, otros Enterobacteriales distinto de Klebsiella o E coli, y tratamiento empírico inapropiado dan valores de p ns. Las infecciones por E coli se asocian de forma significativa a menor mortalidad (no a mayor mortalidad).

La suma de los índices aplicados de cada paciente individual puede dar un valor de entre 0 y 21.

Valores de área bajo curva ROC en figura S7, valores sólo aceptables. En las cohortes de derivación y validación (DC y VC) se identificaron categorías con riesgo de mortalidad muy distintos; bajo ($<$ 11 puntos) con mortalidad de 5,6% y 5,4% en DC y VC; y alto (\geq 11 puntos) con 45,9 y 34,8% .

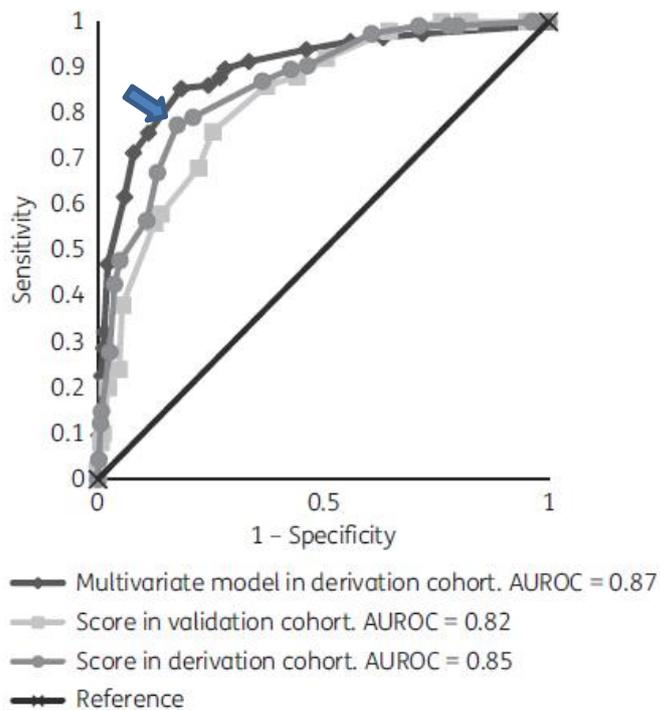


Figure 1. Receiver operating curves for the multivariate model and scoring system in the DC and VC.

Se valora ese punto de corte óptimo (11 puntos del score), con una S 79% y una E 78% (1-E = 22%) que se señala con la flecha. Ese punto, cuando se da el mismo valor de importancia a S y E, está muy cercano al “vértice”, al extremo de la curva más cercano al extremo anterosuperior del gráfico (lógicamente, el punto de S 100% y E 100% = 1-E 0%). Las 3 curvas representan la precisión del modelo multivariante ajustado en la DC (con coeficientes “con decimales”), y al score (suma de coeficientes en cada paciente) en la DC y VC.

En el siguiente gráfico se explica el funcionamiento del nomograma de FAGAN.

En la columna de la izquierda tenemos la probabilidad preprueba, en la del centro la razón de verosimilitud y en la de la derecha la probabilidad postprueba. La probabilidad preprueba suele ser conocida y no es más que la prevalencia de la enfermedad que queremos diagnosticar en el grupo del cual procede nuestro paciente. La razón de verosimilitud la calculamos como el cociente de sensibilidad / (1-especificidad). Podemos así obtener la probabilidad postprueba, que será la que nos determine la necesidad de más pruebas diagnósticas o el inicio del tratamiento, en caso de resultados positivos, o nos permite descartar razonablemente la enfermedad, en caso de resultados negativos de la prueba.

Supongamos que la prevalencia de la enfermedad es del 40%. Si la prueba es positiva (línea azul), calculamos que la razón de verosimilitud positiva es de 25. Si trazamos una línea uniendo los dos puntos y la prolongamos, obtenemos la probabilidad postprueba: 95%. Si la prueba es negativa (línea roja), la razón de verosimilitud negativa es de 0,01. Siguiendo el mismo método, la probabilidad postprueba será del 0,5%.

En nuestro caso, suponiendo una probabilidad preprueba del evento de interés (bacteriemia por BGN BLEE). En nuestro mapa reciente de resistencias encontramos un porcentaje total de BLEE en aislamientos de:

$[276 \text{ (E coli BLEE)} + 160 \text{ (K p BLEE)} + 21 \text{ (P mirabilis BLEE)}] / (2314 + 297 + 724 + 342 \text{ total aislamientos de E coli, Kp y P mirabilis}) = 457 / 3497 = 13,07\%$ PORCENTAJE DEL TOTAL DE AISLAMIENTOS DE BACILOS GRAM NEGATIVOS BLEE EN NUESTRO DEPARTAMENTO DE SALUD. SERÍA NUESTRA PROBABILIDAD PREPRUEBA.

Probabilidad = Odds / (1 + odds)

Probabilidad preprueba = 0,1307 = odds preprueba / (1 + odds preprueba) - - - - odds preprueba = 0,1504

Odds postprueba = cociente de probabilidad x odds preprueba

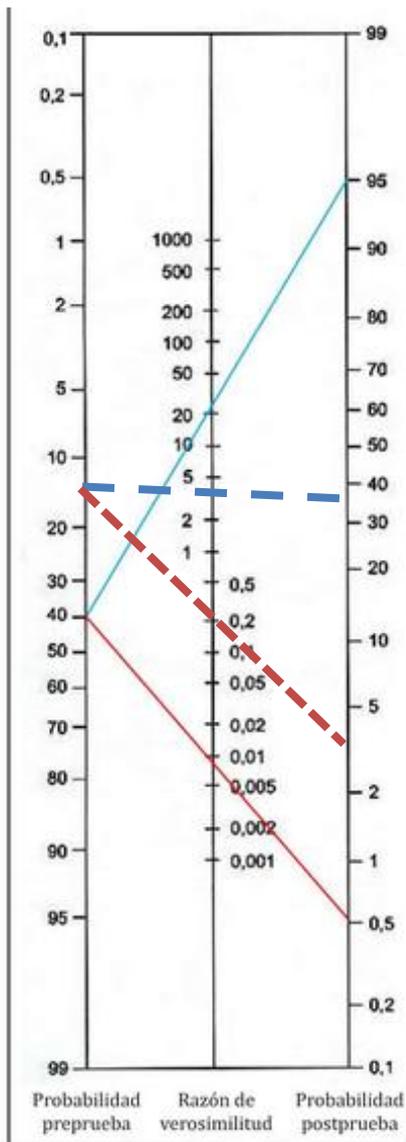
Antibiótica

TASAS DE SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA 2021-22 Departamento de Sagunto

Gram-Negativos									Gram-Positivos										
Nº aislamientos	n	Escherichia coli (orina)	Escherichia coli (excepto orina)	E. coli BLEA (BLEA)	Klebsiella pneumoniae	K. pneumoniae BLEA (BLEA)	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Nº aislamientos	n	Staphylococcus aureus MS	Staphylococcus aureus MR	Staphylococcus aureus (MRSA)	Staphylococcus epidermidis	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	
AMPICILINA	% S	48	34	276	724	160	342	378	PENICILINA	% S	29	62	378	518					
AMOXI-CLAV	% S	87	76	54	75	27	86		AMPICILINA	% S				98					
PIPER-TAZO	% S	95	88		84	55	99	98	CEFOXITINA	% S	100		56						
CEFUROXIMA	% S	87	76		73		87		CEFOTAXIMA	% S									
CEFOTAXIMA	% S	90	79		73		90		IMIPENEM	% S									
CEFTAZIDIMA	% S						99	94	GENTAMICINA	% S	83	71							
CEFEPIME	% S				75		94	92	ERITROMICINA	% S	63	58							
IMIPENEM	% S	100	100	100	98	96	99	90	CLINDAMICINA	% S	66	68							
GENTAMICINA	% S	87	84	52	81	38	69	78	CIPROFLOXACINO	% S									
AMIKACINA	% S		97			97	95	97	LEVOFLOXACINO	% S	86	72	63						
CIPROFLOXACINO	% S	71	64	6	70	9	51	77	COTRIMOXAZOL	% S	100	98							
COTRIMOXAZOL	% S	75	72	51	74	19	60		RIFAMPICINA	% S	97	97							
FOSFOMICINA	% S	95		96	64	47	62		LINEZOLID	% S	100	98							
NITROFURANTOÍNA	% S	99			84	57			DAPTOMICINA	% S	100	97							
TIGECICLINA	% S		99	100	94	93			TIGECICLINA	% S	100	97							
% BLEE		9,7	10,5	16,8					NITROFURANTOÍNA										
% CARBAPENEMASAS		22,5	30		4,0		6,1	1,3	FOSFOMICINA										
					27 OXA-48 KPC			3 VM KPC	VANCOMICINA						100				

Odds postprueba = CP+ x odds pretest = 3,59 x 0,1307 = 0,5399 - - - p posttest = odds posttest / (1 + odds posttest) = 0,5399 / 1,5399 = **35%**

Odds postprueba = CP- x odds pretest = 0,26 x 0,1307 = 0,039104 - - - p posttest = odds posttest / (1 + odds posttest) = 0,039104 / 1,039104 = **3,76%**



Antes de toda esa valoración, debemos tener en mente cuál es el umbral de tratamiento: a partir de qué porcentaje de probabilidad vemos justificado el asociar tratamiento antibiótico para cubrir una BLEE. ¿Un 30% nos parece suficiente? ¿Un 50%? ¿Un 70%? Y como siempre, valorando el riesgo de la situación clínica (mortalidad) y el riesgo de administrar un antibiótico de amplio espectro (generar mayor número de resistencias antimicrobianas). Un ejemplo: un tratamiento antibiótico empírico debiera cubrir al menos un 90% de los potenciales gérmenes causantes. ¿Qué aportaría esta regla? Si cumple más de 11 puntos, y la damos por positiva, pasaríamos de una probabilidad preprueba cercana al 10% (13,07%) a una más habitual (35%). ¿Cubriríamos un germen con una probabilidad de presentarse del 35%? Sí.

C/ ¿Son los resultados aplicables al escenario?

9. ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la RPC y su interpretación?

- Considera si el ámbito de estudio es demasiado diferente al del escenario.

Nuestro hospital es de segundo nivel, no de tercero; la complejidad de sus enfermos, con pacientes transplantados, inmunodeprimidos, crónicos, pudiera ser distinta de la de nuestro medio, con lo que la validez de la regla bien podría ser distinta. Que los pacientes se hayan incluido a lo largo de un periodo de tiempo largo, con una realidad cambiante, quizá puede hacer reducir su validez externa; pero en la mayoría de estos estudios la recogida de datos es MUUUUY LENTA. Por el contrario, hacerlo en hospitales de nuestro entorno (varios españoles) podría asimilar a los pacientes a los nuestros.

Limitaciones del estudio (apartado de Discusión): obtención retrospectiva de datos, con lo que no se recogen algunos datos importantes en el manejo de estos pacientes, al margen del tratamiento antibiótico. Pese a que los casos deberían ser consecutivos, no se excluye por completo la posibilidad de sesgo de selección. La calidad de recogida de los datos puede ser menor de la deseada. Y validar la regla en una VC similar a la DC no confirma su validez externa.

10. ¿Es aceptable la prueba en este caso?

- Considera la facilidad de uso, la disponibilidad de la RPC y los costes.
- Considera si la RPC tiene sentido clínico.

Es fácil de uso, pero tiene utilidad limitada... nos gustaría que sirviera para discriminar más

11. ¿Modificarán los resultados la conducta clínica, los resultados en salud o los costes?

- Desde la perspectiva del escenario, si la RPC no va a cambiar la actitud la RPC es (al menos) inútil.
- Al margen de tu opinión, puede haber estudios que exploren el impacto de la RPC sobre costes o sobre resultados en salud.
- Considera cómo cambia tu estimación inicial tras aplicar la RPC, y cómo afecta esto al umbral de acción.

Puede ayudar en el manejo diario de pacientes, porque es sencilla. La pega es que en el punto de corte recomendado (11 puntos) se observa un VPP de sólo el 46%, es decir, más del 50% de los pacientes con resultado positivo de la RPC (> 11 puntos) son falsos positivos... Pero está la idea del desescalado precoz: cubrir de forma amplia los gérmenes resistentes en un primer paso, y si la información de MICRO es de que no hay mecanismo de R, hacer desescalada precoz.