

Desarrollo y validación de un modelo diagnóstico de resistencia antimicrobiana por β -lactamasas de espectro extendido en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. ¿Cómo ajustar la predicción en prevalencias variables del desenlace? La utilidad de la contracción de predictores con regresión LASSO

Development and validation of a diagnostic model of antimicrobial resistance by extended-spectrum beta-lactamases in community-acquired urinary tract infections. How to adjust the prediction in variable outcome prevalences? The usefulness of contracting predictors with LASSO regression

Sebastián Fernando Niño^{1,2}, Natalia Maldonado⁴, Julio Biojo¹, Rosa María Ospina¹, Pamela Velásquez¹, Hernán Aguirre², Gilma Hernández², Fabio González³ y Héctor Iván García²

¹ Comité de Infecciones Clínica SaludCoop Medellín Colombia.

² Departamento de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia. Colombia

³ MindLab, Departamento de Ingeniería, Universidad Nacional de Colombia.

⁴ Grupo Germen, Medellín Antioquia. Colombia.

Clínica SaludCoop Medellín Colombia. Enero 2012- diciembre 2016.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Financiación: recursos propios de los autores.

Recibido: 4 de abril de 2020 (Segunda versión: 9 de agosto de 2020) / Aceptado: 26 de octubre de 2020

Resumen

Introducción: Para el caso de infección urinaria adquirida en la comunidad la identificación de enterobacterias con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) puede optimizar las estrategias de tratamiento, control y seguimiento; sin embargo, el efecto de prevalencias variables de este patrón de resistencia ha afectado la validez externa de este tipo de modelos. **Objetivo:** Desarrollar un modelo predictor diagnóstico que ajuste el error de predicción en prevalencias variables utilizando la regresión LASSO. **Métodos:** Se diseñó un modelo predictor diagnóstico de infección urinaria adquirida en la comunidad por enterobacterias productoras de BLEE. Se empleó un estudio de corte transversal, tanto para la construcción como para la validación. Para evaluar el efecto de la prevalencia variable del desenlace, la validación se realizó con población en la que la proporción de aislados con este mecanismo de resistencia fue menor, los participantes fueron pacientes adultos que consultaron a servicios de urgencias de dos instituciones hospitalarias de mediano nivel de complejidad de la ciudad

Abstract

Background: In the case of community-acquired urinary tract infection, the identification of *Enterobacteriaceae* with extended spectrum beta-lactamases (ESBL) can optimize treatment, control and follow-up strategies, however the effect of variable prevalences of this resistance pattern has affected the external validity of this type of models. **Aim:** To develop a diagnostic predictive model that adjusts the prediction error in variable prevalences using the LASSO regression. **Methods:** A diagnostic predictive model of community-acquired urinary tract infection by infection by ESBL producing *Enterobacteriaceae* was designed. A cross-sectional study was used for both construction and validation. To assess the effect of the variable prevalence of the outcome, the validation was performed with a population in which the proportion of isolates with this resistance mechanism was lower, the participants were adult patients who consulted the emergency services of two medium-level hospital institutions. complexity of the city of Medellín. To adjust for the effect of

Correspondencia a:

Sebastian Fernando Niño Ramírez
sfnesp@gmail.com

de Medellín. Para ajustar el efecto de un medio ambiente con menor proporción de resistencia antimicrobiana, utilizamos la contracción de predictores por regresión LASSO. *Resultados:* Se incluyeron 303 pacientes para la construcción del modelo, se evaluaron seis predictores y la validación se realizó en 220 pacientes. *Conclusión:* El modelo ajustado con regresión LASSO favoreció la validez externa del modelo en poblaciones con proporción de aislados productores de BLEE en urocultivo de pacientes ambulatorio entre 11 y 16%. Este estudio brinda criterios para un aislamiento temprano cuando los predictores están presentes en poblaciones con proporciones de resistencia en urocultivos ambulatorios cercanas a 15% y propone una metodología para ajuste de error en el diseño de modelos de predicción en resistencia antimicrobiana

Palabras clave: modelos logísticos; resistencia a β -lactámicos; infección del tracto urinario.

an environment with a lower proportion of antimicrobial resistance, we used the contraction of predictors by LASSO regression. *Results:* 303 patients were included for the construction of the model, six predictors were evaluated and validation was carried out in 220 patients. *Conclusion:* The adjusted model with LASSO regression favored the external validity of the model in populations with a proportion of ESBL producing isolates in urine culture of outpatients between 11 and 16%. This study provides criteria for early isolation when predictors are present in populations with proportions of resistance in ambulatory urine cultures close to 15% and proposes a methodology for the adjustment of errors in the design of prediction models for antimicrobial resistance.

Keywords: logistic models; beta-lactam resistance; urinary tract infections.

Introducción

Uno de los problemas médicos de mayor interés relacionados con infecciones por enterobacterias es la infección del tracto urinario (ITU). Desde que se describieron β -lactamasas con capacidad destruir cefalosporinas de tercera generación a mediados de la década de los 80, este tipo de resistencia se ha convertido en un problema de salud pública global¹. El panorama del tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad puede complicarse en la medida que los patrones de resistencia vistos de manera usual en el ambiente hospitalario se diseminan en la comunidad. Para la ciudad de Medellín (Colombia) según datos del grupo germen (<http://www.grupogermen.org>) la proporción de aislados de enterobacterias con β -lactamasas espectro extendido (BLEE) para ITU de pacientes atendidos ambulatoriamente ha venido aumentando de manera progresiva en los últimos años, para situarse en 12% para *Escherichia coli* y 17% para *Klebsiella pneumoniae*.

La identificación de pacientes con alto riesgo de infecciones por microorganismos resistentes pudiera ser de ayuda para el planeamiento de estrategias terapéuticas y de control; sin embargo, existe una brecha de incertidumbre entre el abordaje terapéutico inicial y el momento en que se disponen los resultados del cultivo. El empleo de tratamiento antimicrobiano empírico inefectivo se ha relacionado con aumento en la mortalidad y de estancia hospitalaria, lo cual pudo demostrarse en una revisión sistemática publicada en el año 2015³.

El desarrollo de modelos de predicción en resistencia antimicrobiana se ha constituido en una estrategia estadística para identificar los casos con mayor probabilidad de tener infecciones por microorganismos resistentes¹⁴. En el año 2019, Mohd Sazly y cols., publicaron una revisión sistemática acerca de modelos de predicción o colonización para enterobacterias productoras de BLEE². Gran parte de las limitaciones expuestas en esta revisión fue la ausencia de validación externa en la mayoría de trabajos, lo cual crea una importante limitación en la generalización de las conclusiones. Consideramos un serio problema dentro de los procesos de validación externa el efecto de prevalencias

variables de resistencia BLEE, lo cual puede afectar negativamente el desempeño de los modelos por efecto del sobreajuste.

El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar un modelo predictor diagnóstico de resistencia antimicrobiana por BLEE en enterobacterias causantes de infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes adultos, y ajustar su desempeño para poblaciones con prevalencias variables de resistencia por BLEE.

Metodología

Desarrollo

Se realizó un estudio de corte transversal, tanto para el desarrollo como para la validación externa del modelo. La población objetivo del estudio fueron pacientes adultos con ITU adquirida en la comunidad, confirmada con un urocultivo positivo. Las instituciones participantes atienden población general y en los últimos años, la proporción de aislados provenientes de urocultivos ambulatorios con perfil de resistencia BLEE ha mostrado una tendencia en aumento, cerca de 1,7% por año, siendo aproximadamente de 16% para el 2016. La medición de las variables seleccionadas como predictores se realizó teniendo en cuenta la presencia o ausencia de las mismas hasta tres meses antes del ingreso del paciente al servicio de urgencias.

Los criterios de inclusión fueron individuos adultos con ITU adquiridas en la comunidad, confirmada con urocultivo positivo, que asistieron a los servicios de urgencias de las clínicas participantes entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016. Se excluyeron del estudio los pacientes que tuvieran antecedentes de tratamiento con carbapenémicos en los últimos 15 días, pacientes con bacteriuria asintomática, ingreso a urgencias por derivación desde otra institución, o más de un proceso séptico en evolución al momento del ingreso al servicio a urgencias.

El desenlace de interés fue la presencia o ausencia de un microorganismo con patrón de resistencia BLEE en urocultivo por sistema VITEK 2 Compact (bioMérieux, Inc., Hazelwood, MO, USA).

La evaluación de predictores se realizó desde tres meses antes del ingreso al servicio de urgencias. El registro de variables se realizó sin conocer el reporte final del urocultivo. Los casos en los cuales la manifestación clínica de ITU no fuera clara, se citaron a revisión por parte de dos miembros del equipo de investigadores para definir si cumplía con criterios para incluirlo en el análisis.

Se extrajeron, para cada paciente, las variables de edad, sexo, antecedentes de uso de catéter vesical por más de 24 h en los últimos tres meses, hospitalización por más de 24 h en los últimos tres meses, número de ciclos antimicrobianos completos o incompletos a los que estuvo expuesto el paciente en los últimos tres meses, antecedentes de patología urológica como incontinencia urinaria, estrechez uretral, cistostomía o nefrostomía, cistocele, urolitiasis y antecedente de patología prostática sintomática. Las variables candidatas se definieron luego de una revisión de la literatura médica acerca de factores de riesgo para el desarrollo de ITU por microorganismos productores de BLEE⁵⁻¹⁴. La extracción de información se realizó utilizando como fuente el sistema base de la empresa aseguradora que recoge información del manejo médico ambulatorio y hospitalario de la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio. No se realizó una evaluación ciega de unos predictores con respecto a otros.

Para el desarrollo del modelo, el cálculo del tamaño muestral estimó para una proporción de desenlaces de 17% en la población, una muestra de 411 pacientes aportaría 70 desenlaces para realizar la evaluación de 6 variables en el modelo (sexo, edad, antecedentes de exposición a tratamiento antimicrobiano, patología urológica, hospitalización previa, usuario de catéter vesical). Se realizó un análisis de 409 casos de los cuales, luego de las exclusiones, se obtuvieron 303 casos, con un total de 49 desenlaces (16%).

Para la validación externa se evaluó el desempeño del modelo en dos poblaciones: una con un tamaño de muestra de 118 casos con una proporción de desenlaces de 11% y otra de 112 casos con una proporción de desenlaces de 9%.

Se supuso que los datos faltantes se produjeron completamente al azar, por lo que se usó el método de imputación múltiple (R3.2 MICE) para abordar los datos faltantes, realizando la imputación con el mismo método de análisis de los datos.

Se utilizó regresión logística en el conjunto de datos de desarrollo para la estimación de coeficientes asociados a predictores con respecto al diagnóstico de presencia o ausencia de patrón de resistencia BLEE en el urocultivo. La selección de predictores fue realizada basándose en factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de ITU con patrón de resistencia BLEE, así como la disponibilidad de medición de dichos predictores en el momento de la aplicabilidad clínica del modelo.

Para la selección de variables utilizamos el método del

mejor subconjunto, basándonos en criterio de información bayesiano se incluyeron los conjuntos de variables con el mejor ajuste dándole prioridad al modelo más parsimonioso. Usamos la regresión logística multivariable con un valor de P mayor que 0,05 para la eliminación de variables no significativas en el modelo. Debido a las restricciones por tamaño de muestra no se realizó evaluación de interacciones.

Validación

Se evaluó la validez interna realizando un proceso de re muestreo (dejar uno afuera), se estimaron nuevamente los coeficientes y, a fin de disminuir el efecto del sobreajuste, se realizó regresión contraída con LASSO. El desempeño del modelo se evaluó según la capacidad de discriminación y calibración con área bajo la curva ROC y estadístico de Hosmer Lemeshow. La validez interna del modelo se realizó utilizando el algoritmo del modelo de regresión contraída. Se definió el punto de la curva ROC que brindaba un mejor desempeño en términos de sensibilidad y especificidad, según las probabilidades predichas por el modelo.

Realizamos el proceso de validación externa utilizando datos de años anteriores en los que la proporción de aislados BLEE en orina fue más baja, con el fin de evaluar el comportamiento diagnóstico en población con proporción de desenlaces más bajos. Los resultados de la validación externa nos llevaron a actualizar los modelos. Ajustamos los coeficientes regresión de los modelos de predicción por LASSO en la muestra de validación externa con una proporción de desenlaces menor y evaluamos el desempeño del modelo según la capacidad de discriminación y calibración con área bajo la curva ROC y estadístico de Hosmer Lemeshow.

Finalmente, se derivó una regla de diagnóstico a partir de los coeficientes multivariados reducidos, redondeados, para estimar la probabilidad de presencia de patrón de resistencia BLEE en el urocultivo.

Resultados

Del total de urocultivos positivos del año 2016 (n: 526) se seleccionó una muestra aleatoria de 409 casos, de los cuales 303 cumplieron con criterios de inclusión y no de exclusión; con dicha muestra se desarrolló la construcción del modelo (Figura 1).

Las características de los participantes en la muestra de desarrollo se resumen en la Tabla 1.

La proporción de datos faltantes para cada una de los predictores no superó el 5% en variable alguna, las características de los casos con datos faltantes fueron las mismas de los casos sin datos faltantes, se realizó imputación múltiple teniendo como método de imputación el mismo método de análisis de datos.

Utilizando la totalidad de la muestra de desarrollo, seleccionamos el modelo con menor AIC y BIC, modelo que incluía las variables edad, antecedentes de ser usuario de catéter vesical por más de 24 h en los últimos tres meses previos al ingreso a urgencias y el número de ciclos antimicrobianos a los cuales el paciente estuvo expuesto. Evaluamos el factor de inflación de varianza para cada una

de las variables incluidas en el modelo final encontrando todos los valores para cada variable cercanos a 1,0.

Para el modelo completo con sus coeficientes e intersección realizamos un proceso de validación utilizando el método de Leave One Out, fraccionando la muestra de desarrollo en 10 sub-muestras en las cuales se realizaron análisis iterativos dejando una de las fracciones afuera. Se completó el proceso de validación interna por medio de regresión contraída LASSO a fin de optimizar el comportamiento de predicción. El modelo final con sus coeficientes, intercepto y grado de penalización tras la regresión LASSO se especifica en la Tabla 2.

Realizamos test de calibración a fin de evaluar si el modelo final ajusta a los datos, el test de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow comparó por deciles los resultados predichos con los observados, reportando un valor p de 0,71 por lo cual se acepta la hipótesis nula y se determina que el modelo ajusta de manera apropiada. La capacidad de discriminación se evaluó con área bajo la curva ROC la cual reportó un valor de 0,85

Las gráficas de diagnóstico del modelo permitieron identificar tres valores atípicos, se revisó el proceso de registro, digitación, y fuente de información sin encontrar errores por lo cual se dejaron finalmente dichos valores en el modelo.

Se evaluó el comportamiento predictor para tres grupos de riesgo (bajo, medio, y alto), se pudo establecer que el grupo de pacientes identificados con una probabilidad menor de 20% para el desenlace de interés tuvo un valor predictor negativo de 93%, con una sensibilidad de 69% y especificidad de 86%. Los pacientes con una probabilidad mayor de 50% tuvieron un valor predictor positivo de 71% con una razón de verosimilitud positiva de 12 con

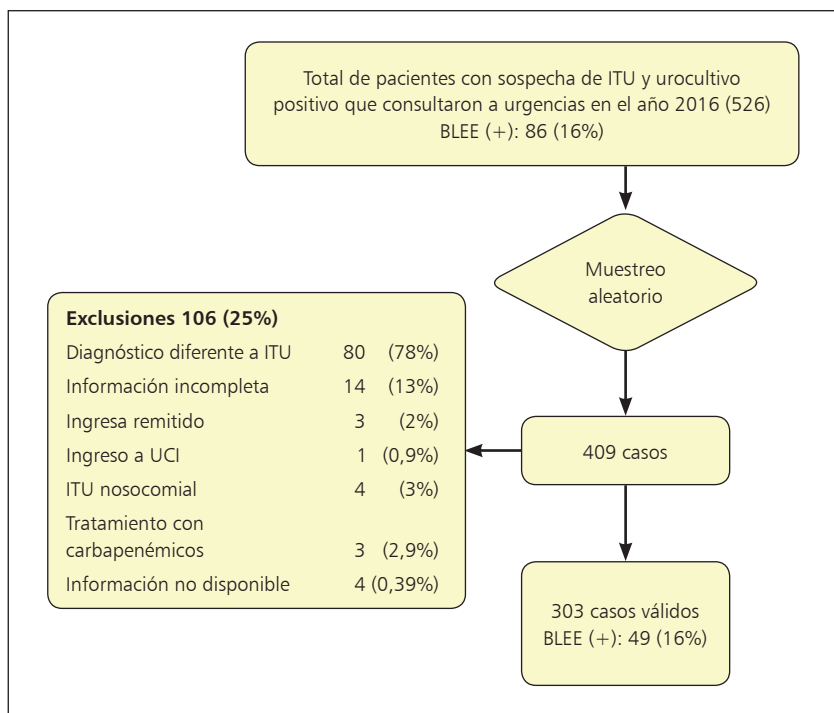


Figura 1. Flujo de pacientes participantes en el desarrollo del modelo.

Tabla 1. Características de participantes en la muestra de desarrollo del modelo

Variable	Urocultivo positivo para microorganismo productor de BLEE n = 49 (%)	Urocultivo positivo sin patrón de resistencia BLEE n = 254 (%)	Total n = 303 (%)	Valores perdidos (%)
Edad media en años ± DS	64 ± 19	50 ± 20,9	52 ± 21	0 (0,0%)
Sexo femenino (%)	26 (53%)	193 (75%)	219 (72%)	0 (0,0%)
Hospitalización previa (%)	17 (34%)	23 (9%)	40 (13%)	1 (0,3%)
Días de hospitalización media en días ± DS	3,14 ± 0	0,63 ± 0	1,0 ± 0	5 (1,6%)
Antimicrobiano últimos 3 meses	30 (63%)	52 (20%)	82 (27%)	4 (1%)
Número de ciclos antimicrobianos media ± DS	1,0 ± 0	0,2 ± 0	0,3 ±	10 (3%)
Patología urológica	23 (47%)	44 (10%)	67 (20%)	1 (0,3%)
Patología prostática	11 (22%)	18 (7%)	29 (9%)	0 (0,0%)
Antecedentes de IVU	22 (44%)	43 (16%)	65 (21%)	1 (0,3%)
Catéter vesical	10 (20%)	7 (2%)	17 (5%)	0 (0,0%)
Aislado previo productor de BLEE	4 (8%)	3 (1%)	7 (2%)	2 (0,7%)

una sensibilidad de 30% y una especificidad de 97% para el desenlace estudiado. Este análisis permitió establecer que la presencia de predictores en todos los grupos de riesgo no lograba establecer una adecuada sensibilidad; sin embargo, su ausencia daba un valor predictor negativo muy elevado (Tabla 3).

La validación externa se realizó tomando dos muestras aleatorias de poblaciones en las que la proporción de aislados con el desenlace de interés fue significativamente menor. Se seleccionó una muestra aleatoria de 180 pacientes con una proporción de aislamiento de enterobacterias en urocultivo de 9%; después de las exclusiones se lograron 112 casos con 11 desenlaces de interés positivos, la segunda muestra de validación se realizó tomando una muestra aleatoria de 147 casos de una población donde la proporción de enterobacterias con resistencia BLEE fue de 14%. Luego de las exclusiones se obtuvieron 118 casos válidos, con 13 desenlaces para una proporción de aislados productores de BLEE de 11%.

Evalúamos el desempeño diagnóstico del modelo penalizado con LASSO en las dos muestras de validación externa, se compararon los deciles predichos con los observados, por estadístico de Hosmer Lemeshow y se pudo establecer que el modelo ajusta de manera apropiada para las dos poblaciones con un valor de p para ambos casos mayor de 0,05, se evaluó la capacidad de discriminación con área bajo la curva ROC por encima de 0,8.

Se realizó un ajuste adicional al modelo teniendo en cuenta un grado de penalización de coeficientes dependiendo la proporción de diseminación del patrón de resistencia en cada población. A medida que la proporción de aislados en la muestra disminuye, se evidenció cómo el grado de penalización aumentaba de manera exponencial, el desempeño diagnóstico para identificar el desenlace se afectó, disminuyendo la exactitud del modelo a medida que la prevalencia del desenlace se aleja de la que se empleó para la construcción del modelo, el desempeño de los predictores también se vio afectado al punto de excluir del modelo el predictor “edad” cuando la proporción de desenlaces bajó a 9% (Tabla 4). Esto pone de manifiesto que el modelo muestra serias limitaciones cuando es utilizado en poblaciones donde la proporción de aislados productores de BLEE en orina es menor a 9%.

Como regla de aplicación clínica, tomamos a consideración las características operativas en términos de sensibilidad y valor predictor negativo. Recomendamos aplicar este modelo en instituciones donde la proporción de aislados con patrón de resistencia BLEE en urocultivos ambulatorios esté entre 12 y 16%. Para instituciones con una proporción de aislados menores a 10% el efecto de los predictores es mínimo y no se recomienda su uso. Dada la simplicidad de los predictores, y con el fin de dar practicidad a la aplicación del modelo, recomendamos el aislamiento preventivo y toma de urocultivo en todos los

Tabla 2. Características operativas del modelo luego de la validación interna

Variable	Modelo de validación cruzada		
	Coefficiente	Error Std	Valor p
Intercepto	(-4,08)	0,63	(0,001)
Número de ciclos antimicrobianos	1,3	0,24	(0,001)
Edad	0,019	0,009	(0,04)
Usuario de catéter vesical	1,96	0,6	(0,001)
Patología urológica	1,04	0,38	(0,07)
Deviance null	268		
Residual deviance	189		
AIC	199		
Exactitud / DE exactitud	0,86	0,042	
Sensibilidad / IC (95%)	0,36	0,22-0,51	
Especificidad / IC (95%)	0,97	0,95-0,99	
VPP / IC (95%)	0,72	0,52-0,91	
VPN / IC (95%)	0,88	0,84-0,92	
LR+	13	5,88-30	
LR-	0,65	0,53-0,81	

AIC: Akaike information criterion. VPP: valor predictor positivo. VPN: valor predictor negativo. LP: likelihood ratio.

Tabla 3. Características operativas del modelo estratificando para grupos de bajo riesgo (probit 0.2)

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	69,39	55,46	83,31
Especificidad (%)	86,22	81,78	90,66
Índice de validez (%)	83,5	79,15	87,84
Valor predictor + (%)	49,28	36,75	61,8
Valor predictor - (%)	93,59	90,24	96,94
Prevalencia (%)	16,17	11,86	20,48
Índice de Youden	0,56	0,42	0,69
Razón de verosimilitud +	5,04	3,52	7,21
Razón de verosimilitud -	0,36	0,23	0,54

pacientes que presenten al menos 3 de los 4 predictores definidos (edad mayor a 65 años, tener antecedentes de patología urológica, haber estado expuesto a un ciclo antimicrobiano o más en los últimos tres meses, o haber sido usuario de catéter vesical por más de 24 h en los últimos tres meses) o que tengan exposición a dos ciclos de antimicrobianos o más en los últimos tres meses, acompañado de cualquiera de los otros predictores. En ausencia de todos dichos predictores, la probabilidad de

Tabla 4. Grado de penalización de coeficientes después de la regresión LASSO

Variable	Modelo de validación cruzada Coeficiente	Modelo LASSO Coeficiente	Modelo LASSO 11% Coeficiente	Modelo LASSO 9% Coeficiente
Lambda	0	0,012	0,037	0,074
Intercepto	(-4,08)	(-3,3)	(-2,6)	(-2,05)
Número de ciclos antimicrobianos	1,3	1,2	0,99	0,75
Edad	0,019	0,012	0,003	0
Usuario de catéter vesical	1,96	1,6	1,19	0,59
Patología urológica	1,04	0,7	0,45	0,32

infección con patrón de resistencia BLEE es mínima, recomendamos entonces tratamiento empírico según recomendaciones locales y seguimiento clínico.

Discusión

Presentamos un modelo diagnóstico para identificar la presencia de resistencia mediada por BLEE en urocultivo de pacientes con ITU adquirida en la comunidad.

El proceso de validación externa reportó cómo el rendimiento diagnóstico del modelo se afecta a medida que el patrón de resistencia en dicha población se encuentra en menor proporción. Este hallazgo es concordante con el mayor problema que han presentado este tipo de modelos y es cómo el error de predicción aumenta de manera sustancial cuando se aplica a una población diferente en la que se aplicó el modelo original¹².

El fenómeno relacionado con este aumento en el error de predicción en la muestra de validación externa obedece a un sobreajuste (*overfitting*) del modelo original a los datos con los cuales se desarrolló dicho modelo. Para evitar dicho fenómeno se utilizan técnicas de penalización o regresión contraída como la regresión LASSO.

Presentamos un método de ajuste a los coeficientes de regresión utilizando penalización por LASSO, el cual permitió identificar un patrón de contracción de coeficientes a medida que la proporción de aislados disminuía, lo

cual eventualmente permitiría disminuir los errores de predicción en modelos diagnósticos de enfermedades infecciosas en los que se pretenda validar desenlaces medioambientales y así mismo poder establecer cuándo es conveniente descartar la utilización del modelo. Para este caso identificamos cómo la utilidad del modelo no fue adecuada en poblaciones con proporciones de aislamientos BLEE menores a 9%.

Para nuestro estudio, la ausencia de predictores: catéter vesical por más de 24 h, y exposición a ciclos antimicrobianos en los últimos tres meses, patología urológica y una edad menor de 65 años brindan un elevado valor predictor negativo para el patrón de resistencia BLEE en el urocultivo del caso referente. La presencia de al menos 3 de los 4 predictores indicaría, además del inicio de tratamiento antimicrobiano empírico, la necesidad de realizar aislamiento preventivo del paciente y el análisis microbiológico correspondiente para confirmar la presencia de patrón de resistencia BLEE.

Recomendamos en el diseño de modelos diagnósticos de enfermedades infecciosas especificar características descriptivas de la población como proporciones de aislados con determinado atributo para de esta manera poder establecer el grado de similitud o con el modelo original y de esta manera anticipar el rendimiento diagnóstico esperado. En todos se debe incluir un método de penalización con el propósito de disminuir el efecto del sobreajuste y mejorar de esta manera la validez externa del modelo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Maldonado N A, Múnera M I, López J A, Sierra P, Robledo C G, Robledo J, et al. Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y municipios del Área Metropolitana entre 2007-2012: resultados de seis años de vigilancia. *Biomédica*. 2014; 34 (3): 433-46. 8. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1658>
- 2.- Mohd Sazlly Lim S, Wong P L, Sulaiman H, Atiya N, Hisham Shunmugam R, Liew S M. Clinical prediction models for ESBL-*Enterobacteriaceae* colonization or infection: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2019; 102(1): 8-16. doi: 10.1016/j.jhin.2019.01.012
- 3.- Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015; 1-11. doi: 10.1186/s12879-015-1123-5.
- 4.- Sotto A, Boever C M D E, Fabbro-peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(2): 438-44. PMID: 11158087.
- 5.- Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* bloodstream infections. *Future Microbiol* 2012;

- 7(10): 1173-89. doi: 10.2217/fmb.12.100.
- 6.- Tumbarello M, Trecarichi E M, Bassetti M, De Rosa F G, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase- producing *Enterobacteriaceae* on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55 (7): 3485-90. doi: 10.1128/AAC.00009-11.
- 7.- Collins G S, Reitsma J B, Altman D G, Moons K G M. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *Eur J Clin Invest* 2017; 162 (1). doi: 10.1111/eci.12376.
- 8.- Waljee A K, Higgins P D R, Singal A G. Clinical / narrative review. A primer on predictive models. *Clin Transl Gastroenterol* 2014; 5 (1): e44-4. doi: 10.1038/ctg.2013.19.
- 9.- Aguilar-Duran S, Horcajada J P, Sorlí L, Salvad M, Grau S, Gómez J, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect Dis* 2012; 64 (5): 478-83. doi:https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.01.010.
- 10.- Lee D S, Lee C B, Lee S J. Prevalence and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean J Urol* 2010; 51 (7): 492-7. doi: 10.4111/kju.2010.51.7.492.
- 11.- Aviles C, Betancour P, Velasco C L, Godoy R, Barthel R, Martínez F. Factors associated with extended -spectrum betalactamases- producing organisms among patients with urinary tract infections: a prospective cohort study. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (6): 628-34. doi: 10.4067/s0716-10182016000600004.
- 12.- 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* 2012; 56 (4): 2218-9. doi: 10.1128/AAC.06376-11
- 13.- Lee C H, Chu F Y, Hsieh C C, Hong M Y, Chi C H, K O W C, et al. A simple scoring algorithm predicting extended-spectrum β-lactamase producers in adults with community-onset monomicrobial *Enterobacteriaceae* bacteremia: Matters of frequent emergency department users. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (16): e6648. doi: 10.1097/MD.00000000000006648.
- 14.- Oshthoff M, McGuinness S L, Wagen A Z, Eisen D P. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Intern J Infect Dis* 2015; 34: 79-83. 10.1016/j.ijid.2015.03.006.
- 15.- Reilly B M, Evans A T. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 201-9. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00009.