

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



"Alternativa a Levofloxacino como profilaxis antibiótica en pacientes con DM2 los cuales son sometidos a extracción endourológica con láser YAG-Homium con equipo esterilizado con orto-ftaldehido"

Por

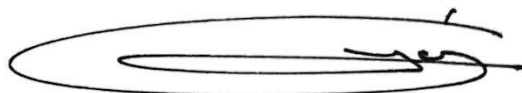
DR. LUIS MIGUEL MIRELES LIRA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**


DICIEMBRE, 2021

“Alternativa a Levofloxacino como profilaxis antibiótica en pacientes con DM2 los cuales son sometidos a extracción endourológica con láser YAG-Homium con equipo esterilizado con orto-ftalaldehido.”

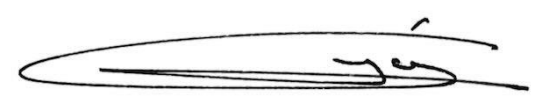
Aprobación de la tesis:




Dr. Lauro Salvador Gómez Guerra
Director de la tesis



Dr. Rodolfo Jaime Dávila
Coordinador de Enseñanza



Dr. Lauro Salvador Gómez Guerra
Coordinador de Investigación



Dr. Adrián Gutiérrez González
Profesor Titular del Programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, por su exigencia en cada momento de mi formación. Gracias a mi pareja Laura Cecilia Ramos González por estar siempre en las buenas pero mas que nada en las malas. Gracias a mis profesores por su enseñanza. Gracias a mis compañeros residentes por su apoyo en todo momento.

Tabla de contenido

Introducción.....	1
Justificación.....	1
Marco Teórico.....	1
Antecedentes	3
Evidencia de seguridad del uso de Fluoroquinolonas en humanos (Bioequivalencia):.....	4
Objetivos	6
Hipótesis	6
Materiales y Métodos	7
Criterios de inclusión de población en estudio.....	7
Criterios de exclusión de población en estudio	8
Criterios de eliminación	8
Descripción del diseño	8
Datos demográficos	9
Cálculo de muestra y Fundamento del cálculo:.....	9
Captura de datos.....	9
Aspectos éticos	10
Cronograma	11
Resultados.....	12
Frecuencias de reacciones de antibióticos	13
Presencia de bacterias en etapas PRE y POST	14
Sensibilidad y resistencia de bacterias a antibióticos.....	14
Pacientes que presentan agentes fúngicos	20
Comentarios sobre tamaños de muestra	20
Intervalos de confianza	21
Discusión	23
Conclusión.....	23
Bibliografía:	25

Introducción

En pacientes con comorbilidades está indicada la terapia profiláctica antibiótica al momento de realizar procedimientos endourológicos con láser YAG-Holmium. Este último es un procedimiento que se realiza de manera ambulatoria, donde el paciente posterior a este procedimiento se egresa sin necesidad de internamiento hospitalario. ¹

El equipo que se utiliza para realizar dichos procedimientos puede esterilizarse con medios desinfectantes aprobados por la FDA, como lo es el Cidex OPA (ortoftalaldehido).

² Se designa como terapia profiláctica a las fluoroquinolonas como lo son el levofloxacino y el ciprofloxacino recomendado por las guías americanas y europeas, a pesar de que existe una tasa elevada de resistencia a estos antibióticos en nuestro medio. ³

Se ha observado una alta incidencia de infección por bacterias multirresistentes en nuestro medio posterior a la extracción endourológica con láser, motivo por el cual se busca encontrar una mejor profilaxis para dicho problema.

Justificación

A pesar de la utilización de desinfectantes de amplio espectro, junto con terapia antibiótica profiláctica en base de guías clínicas, se siguen encontrando tasas elevadas de infecciones posteriores a procedimientos endourológicos, específicamente en pacientes con algún tipo de inmunosupresión (DM2), es por esto que se busca encontrar una profilaxis antibiótica efectiva dirigida a nuestro medio.

Marco Teórico

La extracción endourológica con láser YAG-Holmium, es de los procedimientos urológicos más comunes en la práctica diaria, el tema de la profilaxis antibiótica no está bien estandarizada en nuestro país. ⁵ En el Hospital Universitario José Eleuterio González, se utiliza como medio de esterilización el ortoftalaldehido, aprobado por la FDA como medio antiséptico para procedimientos endourológicos.

No obstante, se siguen observando infecciones posteriores a dichos procedimientos por bacterias multirresistentes los cuales ameritan de internamiento hospitalario con antibioticoterapia intravenosa de amplio espectro, por periodos largos, incrementando el riesgo de infecciones complicadas de los pacientes. ^{6,7} Esta documentado que el riesgo

de complicaciones infecciosas después de la ureteroscopía varía de 2,2% a 20% en varios estudios.⁸

La urosepsis es una respuesta sistémica y un efecto potencialmente mortal de la infección del tracto urogenital. A menudo resulta secundaria a la obstrucción del tracto urinario asociada con fenómenos como urolitiasis, tumores y estenosis, pero también puede ocurrir después de la manipulación del tracto urinario como la ureteroscopia.⁸

Se ha demostrado que la urosepsis es un fenómeno potencialmente mortal que puede ocurrir después de un procedimiento ureteroscópico. El uso cada vez más frecuente de la ureteroscopía, ha aumentado la preocupación de que las tasas de urosepsis puedan aumentar.⁸ Por otro lado, varios artículos de revisión indican una posible asociación entre los cálculos urinarios y las bacterias, incluida la alta tasa de infecciones de vías urinarias en pacientes con cálculos urinarios y cálculos urinarios con cultivos bacterianos positivos, incluidos los cálculos compuestos de Oxalato de Calcio y Fosfato de Calcio.⁹ En los litos analizados compuestos de Oxalato de Calcio se demostró que 13% a 44% de los cultivos fueron positivos para *E. coli* y *pseudomonas spp.*⁹

Los pacientes con factores de riesgo para la formación de infecciones de vías urinarias (IVUs) incluyen pacientes inmunocomprometidos, como post-trasplantados, diabéticos o personas inmunodeprimidas. Los adultos mayores también son vulnerables. Otras causas comunes también son antecedentes de cálculos infecciosos o intervenciones urológicas anteriores.⁸

Es por esta última razón que se busca encontrar una profilaxis antibiótica estandarizada para nuestro medio, que sea eficaz para poder eliminar esta incidencia de infecciones posteriores a procedimientos endourológicos con cidex-OPA en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Antecedentes

El Cidex Opa es un desinfectante de alto nivel aprobado por la FDA el cual se utiliza para desinfectar equipo endourológico. Requiere de un tiempo de 10 minutos a 20°C, con una vida media para reusar de 14 días, posterior a utilizar dicho equipo se debe de enjuagar con agua estéril, previo a su utilización. ⁷

Se ha demostrado que en pacientes que no cuentan con alguna comorbilidad al someterse a procedimientos endourológicos no requieren de profilaxis antibiótica, ya que no existe una diferencia significativa. ⁸

Los costos económicos de la urosepsis son sustanciales para los sistemas de salud y para los pacientes. Con tasas de mortalidad que varían de 20% a 50%, siendo el shock séptico la causa principal de fallecimiento de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos, así como la razón principal para el ingreso a estas unidades por año en EUA.⁸

Las guías de práctica clínica Americanas y Europas recomiendan utilizar Fluoroquinolonas, en especial el Levofloxacino por su alta eliminación renal. Se utiliza incluso como profilaxis en pacientes con comorbilidades, hasta por un periodo de 1 -3 días previo al procedimiento quirúrgico. ⁶

Las infecciones de vías urinarias (IVUs) son el resultado de la actividad de patógenos dentro del sistema urinario y pueden ser secundarias a la colonización crónica o aguda del sistema urinario. El uropatógeno más común es la Escherichia coli, que es responsable de aproximadamente el 80% de las infecciones urinarias no complicadas o pielonefritis. Las infecciones urinarias complicadas, como las que se producen después de la ureteroscopía, son causadas por una gama más diversa de microbios que abarcan las especies E. coli, Proteus, Pseudomonas, Serratia y Estreptococos del grupo B, así como patógenos no bacterianos que incluyen varias especies de Candida. ⁸

Evidencia de seguridad del uso de Fluoroquinolonas en humanos (Bioequivalencia):

La Levofloxacin es un antibiótico de amplio espectro que pertenece al grupo de las Fluoroquinolonas. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la función de la topoisomerasa IV y la DNA girasa, enzimas responsables de la integridad de la estructura del DNA. La topoisomerasa de los mamíferos no se ve afectada por las concentraciones bactericidas de las quinolonas, debido a cambios estructurales que impiden la acción de las quinolonas. Tiene un efecto bacteriostático inicial, ya que los microorganismos detienen su crecimiento unas 4 horas, aunque los niveles del antibiótico sean indetectables.^{9,10}

Es efectiva “in vitro” y clínicamente ha demostrado efectividad contra infecciones producidas por muchos gérmenes entre los que se encuentran *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* (incluyendo cepas resistentes a la penicilina), *S. pyogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *Haemophilus sp*, *K. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. catarrhalis*, *P. mirabilis* y *P. aeruginosa*.^{9,10}

Las fluoroquinolonas alcanzan en 1 y 2 horas su concentración plasmática máxima después de su ingesta vía oral, las concentraciones plasmáticas medias varían de máximo de 5,7 µg/ml y un mínimo de 0,5 µg/ml. La Levofloxacin se une entre 24-38% a las proteínas del plasma, específicamente a albúmina. En los pulmones las concentraciones son aproximadamente 2-5 veces más altas que las concentraciones plasmáticas. Es un fármaco que se metaboliza poco y su principal vía de eliminación es a través de la orina (87% de la dosis).^{9,10}

La vida media de eliminación después de una dosis de 750 mg por vía oral es de 6 horas en los primeros y presenta variaciones en su eliminación que dependen de la función renal del paciente. No requiere ajuste para edad, pero si ajuste acorde a la función renal.^{11,12,13,14,15}

Levofloxacin se utiliza en múltiples escenarios clínicos, incluyendo infecciones leves, moderadas y severas en adultos (> 18 años) producidas por cepas susceptibles causantes de sinusitis aguda, bronquitis aguda o crónica, neumonía, infecciones de la piel y de los tejidos blandos (abscesos, celulitis, furúnculos, impétigo, piodermatitis, heridas infectada), infecciones urinarias, entre otros.^{16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}

Las dosis usuales oscilan entre 500 a 750 mg por vía oral o intravenosa cada 24 horas durante un total de 7 a 14 días según las características de la infección. La tasa de efectos adversos asciende al 6,2%. Los más frecuentes son náusea/vómitos (8.7%), diarrea (5.4%), cefaleas (5.4%) y constipación (3,1%). Efectos adversos menos comunes, reportados en menos del 1% son insomnio (2,9%), mareos (2,5%), dolor abdominal (2%), rash maculopapular (1,7%), meteorismo (1,6%) y dolor abdominal (1,4%). Se ha reportado abandono del tratamiento debido a efectos adversos en 3.7%. Se ha reportado casos esporádicos de hipersensibilidad y de ruptura de tendones (tendón de Aquiles, tendones de las manos y articulaciones del hombro que han sido unilaterales o bilaterales), así como reporte de casos de hipertensión intracraneal. Raras veces se ha observado fototoxicidad en el caso de la Levofloxacin, pero esta reacción adversa es relativamente frecuente con las fluoroquinolonas. Por lo que se recomienda evitar una exposición excesiva a la luz solar. ^{29,30}

Objetivos

Objetivo General

Demostrar por medios de cultivos previos, y posterior a procedimientos endourológicos las sensibilidades a las bacterias más comunes, para encontrar una terapia antibiótica apta para nuestro medio, y disminuir ingresos por complicaciones a causa de infecciones posteriores a dichos procedimientos.

Objetivos Específicos

- Toma de cultivos previo y posterior a procedimientos endourológicos.
- Administrar a todo paciente Levofloxacino como terapia antibiótica profiláctica 1 día previo a procedimiento con láser YAG-Holmium.
- Registrar sensibilidades de bacterias a antibióticos específicos, y verificar si las fluoroquinolonas deberían de ser el antibiótico de elección, como profilaxis.

Hipótesis

- H1: El Levofloxacino es suficiente como terapia antibiótica profiláctica en pacientes con comorbilidades los cuales son sometidos a procedimientos endourológicos para extracción con láser YAG-Holmium.
- H2: El Levofloxacino no es suficiente como terapia antibiótica profiláctica en paciente con comorbilidades los cuales son sometidos a procedimientos endourológicos para extracción con láser YAG-Holmium.

Materiales y Métodos

Descripción del procedimiento

Una vez que el sujeto de investigación haya comprendido y firmado su Consentimiento Informado aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario “José Eleuterio González”, se tomará un cultivo previo y posterior al procedimiento endourológico para valorar sensibilidades antibióticas en pacientes con inmunosupresión. Es importante mencionar que el antibiótico Levofloxacino de 750 mg se proporcionará de manera totalmente gratuita, siendo los costos de este último cubiertos por recursos propios del Servicio de Urología.

Se informará detalladamente del protocolo al sujeto de investigación durante la programación del procedimiento quirúrgico, y se darán instrucciones de inicio de Levofloxacino, tableta de 750 mg, una dosis única tomada vía oral 1 día previo a su procedimiento quirúrgico.

Se tomará cultivo previo al procedimiento a través de una sonda urinaria uretral y un segundo cultivo posterior a la exploración endourológica (durante el día de la cirugía).

Tendremos un control estricto de los sujetos de investigación, verificando si estos regresan con complicaciones a nuestra unidad hospitalaria en cualquier momento posterior al procedimiento quirúrgico y se les citará a las 48 horas post operatorias a la consulta del Servicio de Urología del Hospital Universitario “José Eleuterio González”. En esta cita de control, se les tomarán signos vitales y se interrogará sobre la evolución del paciente para detectar si existe una evolución favorable o tórpida.

Al momento de contar con el resultado de los cultivos obtenidos, se valorarán sensibilidades antibióticas con la finalidad de encontrar un antibiótico que demuestre ser la mejor terapia profiláctica en nuestro medio. Esto evitará que los pacientes presenten las complicaciones post operatorias infecciosas que se han observado en los pacientes que acuden a nuestro Servicio.

Criterios de inclusión de población en estudio

- Edad mayor de 18 años
- Masculino o Femenino
- Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2
- Pacientes no alérgicos a Fluoroquinolonas

- Paciente que se le realizará procedimientos endourológicos con YAG-Holmium para extracción de litos con dimensión menor a 2 cm

Criterios de exclusión de población en estudio

- Edad menor de 18 años
- Pacientes sin diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2
- Pacientes alérgicos a Fluoroquinolonas
- Paciente que se le realizará procedimientos endourológicos con YAG-Holmium para extracción de litos con dimensión mayor a 2 cm
- Paciente que rechace ingresar al protocolo de investigación

Criterios de eliminación

- Paciente que presente efectos secundarios graves durante el uso de Levofloxacino.
- Pacientes incapaces de asistir a la cita agendada posterior a la intervención del estudio.

Descripción del diseño

- Estudio: Longitudinal, prospectivo, descriptivo y observacional
- Selección de pacientes:
 - Se reunirán pacientes que estén evaluados por el Servicio de Urología que presenten urolitiasis y que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos. En donde se seleccionarán a los participantes por medio de una historia clínica completa, exploración física dirigida, laboratorios preoperatorios y Tomografía Axial Computarizada (TAC) previa. En caso de que alguno de los sujetos de investigación sea mayor de 40 años de edad, tendrá que tener previamente realizada la valoración preoperatoria por parte de Anestesiología y de Medicina Interna.
- Se tomarán cultivos de orina a todos los pacientes que son sometidos a procedimientos endourológicos previo y posterior al procedimiento con terapia con Levofloxacino profiláctica.

Aspectos éticos

Mecanismos de Confidencialidad:

- No se utilizará en ningún momento información que comprometa la identificación de los sujetos de investigación. Se garantiza que la información personal no será divulgada sin consentimiento del sujeto de estudio. Se utilizará un código interno de identificación en lugar de utilizar el nombre y apellidos reales del sujeto. La información de los sujetos participantes será de uso exclusivo de los investigadores del protocolo.
- Los integrantes de este estudio de investigación están certificados por las buenas prácticas clínicas en investigación, lo cual garantiza el respeto en todo momento de los derechos y la privacidad del sujeto en investigación.

Obtención de Consentimiento Informado:

- El Consentimiento Informado de los sujetos de estudio será obtenido por parte del investigador principal responsable o por el co-investigador, previamente capacitados para dicho proceso. Se proporcionará una explicación verbal y detallada de los aspectos mencionados en el extenso del consentimiento informado. Se proporcionará una versión impresa del consentimiento informado. Además, se proporcionará el tiempo necesario para su lectura y formulación y potenciales preguntas asociadas al mismo. Ningún integrante del estudio influirá sobre el sujeto para participar o continuar en el estudio. Una vez otorgado el consentimiento, el investigador, el sujeto de estudio y dos testigos firmarán y fecharán el documento.

Proceso a seguir en caso de detectar alguna anomalía no prevista en los sujetos:

- En caso de que algún participante presente algún efecto no deseado debido a la intervención de estudio o no se sienta bien como resultado de una dolencia no relacionada con el procedimiento del estudio, se deberá notificar al equipo de investigación. Esta información se registrará en su expediente del estudio.
- Si llega a presentarse un daño mayor como resultado de su participación, el investigador principal de este estudio se asegurará de que reciba un tratamiento adecuado en el centro del estudio hasta que su problema de salud haya resuelto. El departamento de Urología pagará los gastos por el tratamiento de cualquier daño directamente relacionado con la administración del Levofloxacino o por los

procedimientos realizados exclusivamente por su participación en el estudio. No se pagará ningún gasto que no esté directamente relacionado con la investigación.

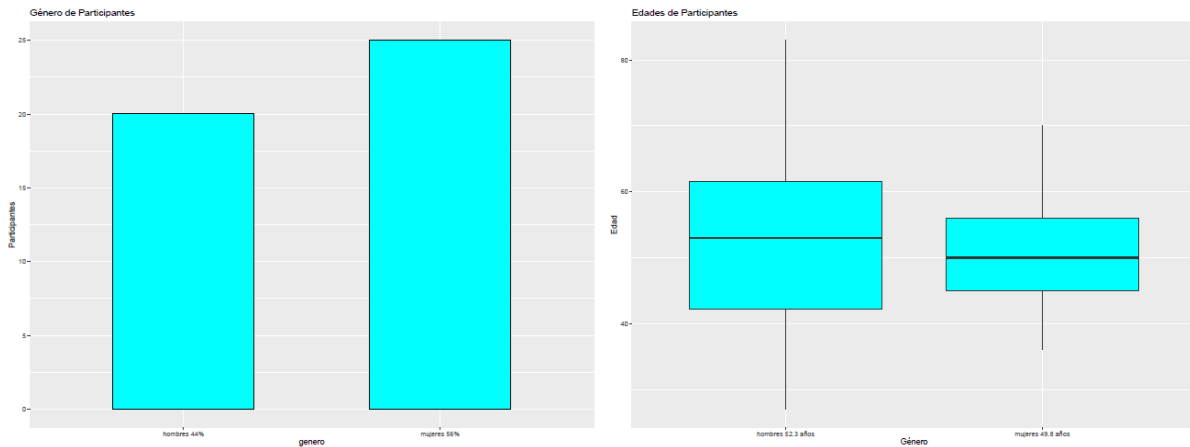
Cronograma

Actividades	Ficha de identificación, historia clínica, laboratorios y TAC	Consentimiento informado	Toma de Urocultivo	Uso de Levofloxacino 750 mg VO c/24 hrs 1 día antes de la cirugía	Evaluación eventos adversos
Evaluación inicial	+	+			
Día 1 pre-operatorio			+	+	
Día 2 pre-operatorio				+	
Día 3 pre-operatorio				+	
Operatorio			+		
48 horas postoperatorias					+

Resultados

Características de los pacientes del estudio:

- Muestra: 20 Hombres, 25 Mujeres.
- Promedio de edad: Hombres: 52.3 años. Mujeres: 49.8 años.



Comparación Hombres versus Mujeres con respecto a la frecuencia de conteos 0 (no infección por bacterias)

De los 20 hombres, 14 no presentaron conteos bacterianos, ni en PRE procedimiento ni en POST procedimiento. De las 25 mujeres, 8 similarmente no presentaron conteos ni en PRE procedimiento ni en POST procedimiento.

Sin Bacterias (ni PRE, ni POST)				
	SI	NO	Total	Proporción
Hombres	14	6	20	0.70
Mujeres	8	17	25	0.32

Si denotamos por p_h a la proporción verdadera de pacientes hombres que no presentan conteos bacterianos (ni en PRE ni en POST) y por p_m la correspondiente proporción de mujeres, entonces podemos contrastar la hipótesis de que, efectivamente, la proporción de pacientes hombres sin conteos es mayor que la proporción de pacientes mujeres que no presentan conteos:

$$H_0 : p_h = p_m \quad H_1 : p_h > p_m$$

Usando el software *R* para hacer la prueba ji-cuadrada, concluimos, en base a un p -valor de 0.01275 que la proporción de pacientes hombres sin conteos es mayor que la correspondiente proporción para mujeres.

La salida de la prueba usando *R* es la siguiente:

2-sample test for equality of proportions with continuity correction

X-squared = 4.9902, df = 1, p-value = 0.01275

alternative hypothesis: greater

95 percent confidence interval:

0.1070587 1.0000000

sample estimates:

prop 1 prop 2

0.70 0.32

Frecuencias de reacciones de antibióticos

La siguiente tabla presenta el número de veces que cada antibiótico registró una lectura de sensible, así como el número de veces que registró ser resistente. Esta tabla puede ser informativa sobre el poder preventivo de un antibiótico sin conocimiento previo del tipo de bacteria presente en el paciente. Está ordenada en orden decreciente del número de registros sensibles.

Antibiótico	Sensible	Resistente
Gentamicina	9	6
Ciprofloxacina	8	6
Ampicilina	8	9
Amikacina	6	3
Levofloxacino	6	5
Ertapenem	5	0
Meropenem	5	4
Piperacilina	4	4
Tazobactam		
Penicilina	3	1
Lynezolyd	3	1
Vancomicina	3	2
Nitrofurantoina	3	4
Doxiciclina	2	0
Eritromicina	2	0
Meticilina	2	0
Clindamicina	2	0
Ceftazidime	2	6
Trimetoprim	2	9
Sulfametoxazol		
Tigecycline	1	0
Fosfomicina	1	0

Cefuroxime	1	2
Ceftazidime	1	2
Avibactam		
Cefepime	1	4
Cefotaxima	1	5
Sulbactam	0	1
Amoxicilina Ac Clavulanico	0	1
Aztreonam	0	2
Tobramicina	0	2
Ceftriaxona	0	3
Tetraciclina	0	6

Destaca positivamente el Ertapenem. La Gentamicina fue sensible en un mayor número de casos pero registró 6 casos de resistencia.

Por el lado negativo, destacan Tetraciclina, Ceftriaxona, Tobramicina, Aztreonam, Amoxicilina Ac Clavulanico, Sulbactam, Cefotaxima y Cefepime.

La Ampicilina registró el mayor número total de reacciones pero sólo en aproximadamente el 50% de los casos fue efectiva.

Presencia de bacterias en etapas PRE y POST

Bacterias presentes en PRE pero no en POST:

A. Baumannii, S. Agalactiae, E. Coli, E. Faecium, E. coli BLEE, L. Jensenii

Bacterias presentes en ambas etapas (no necesariamente mismo paciente):

S. Xylosum, S. Epidermidis, K. Pneumoniae BLEE, E. Faecalis, P. Mirabilis

Bacterias presentes sólo en POST (C. Glabrata hongo):

C. Freundii, C. Glabrata, P. Putida, M. Odoratimimus

Bacterias presentes simultáneamente en PRE y POST (en mismo paciente):

S. Xylosum, S. Epidermidis, P. Mirabilis

Sensibilidad y resistencia de bacterias a antibióticos

La siguiente tabla muestra, para cada tipo de bacterias:

- Pacientes = Cuántos pacientes mostraron conteos de esa bacteria.
- Sensible = Número de antibióticos a los que la bacteria fue sensible (al menos una vez).
- Resistente = Número de antibióticos a los que fue resistente (al menos una vez).

Bacteria	Clave	Pacientes	Sensible	Resistente
S. Xylosus	1	1	5	1
A. Baumannii	2	1	2	6
C. Freundii	5	1	6	6
S. Agalactie	8	1	4	1
S. Epidermidis	9	1	0	0
E. Coli	10	1	6	4
E. Faecium	11	1	2	4
E. Coli BLEE	12	1	7	4
P. Putida	13	1	4	3
K. Pneumoniae BLEE	15	4	13	22
E. Faecalis	16	2	4	2
M. Odoratimimus	17	1	0	14
P. Mirabilis	18	2	4	0
L. Jensenii	19	2	0	0

Sensibilidad y resistencia de bacterias a antibióticos.

Las siguientes tablas muestran los antibióticos específicos que mostraron reacciones, tanto de sensibilidad como de resistencia a cada una de las bacterias.

Las cantidades entre paréntesis indican el número de veces que un antibiótico fue sensible (o resistente) con respecto al número de veces que se registraron conteos.

S. Xylosus

Sensible	Resistente
Levofloxacino (2/2)	Trimetroprim (2/2) Sulfametoxazol
Doxiciclina (2/2)	
Eritromicina (2/2)	
Meticilina (2/2)	
Clindamicina (2/2)	

A. Baumannii	
Sensible	Resistente
Amikacina (1/1)	Levofloxacino (1/1)
Ampicilina (1/1)	Trimetroprim Sulfametoxazol (1/1)
	Meropenem (1/1)
	Ceftazidime (1/1)
	Piperacilina Tazobactam (1/1)
	Cefepime (1/1)

C. Freundii			
Sensible		Resistente	
Levofloxacino	(1/1)	Ceftazidime	(1/1)
Trimetroprim	(1/1)	Ampicilina	(1/1)
Sulfametoxazol			
Meropenem	(1/1)	Cefuroxime	(1/1)
Piperacilina Tazobactam	(1/1)	Ciprofloxacina	(1/1)
Nitrofurantoina	(1/1)	Cefotaxima	(1/1)
Tigecycline	(1/1)	Gentamicina	(1/1)

S. Agalactie

Sensible	Resistente
Vancomicina (1/1)	Tetraciclina (1/1)
Penicilina (1/1)	
Lynezolyd (1/1)	
Gentamicina (1/1)	

S. Epidermidis	
Sensible	Resistente

E. Coli	
Sensible	Resistente
Levofloxacino (1/1)	Trimetroprim Sulfametoxazol (1/1)
Amikacina (1/1)	Nitrofurantoina (1/1)
Cefuroxime (1/1)	Ampicilina (1/1)
Ciprofloxacina (1/1)	Gentamicina (1/1)
Cefotaxima (1/1)	
Ceftazidime (1/1)	
Avibactam	

E. Faecium	
Sensible	Resistente
Ampicilina (1/1)	Ciprofloxacina (1/1)
Lynezolyd (1/1)	Vancomicina (1/1)
	Penicilina (1/1)
	Tetraciclina (1/1)

E. Coli BLEE

Sensible		Resistente	
Levofloxacino	(1/1)	Trimetroprim Sulfametoxazol	(1/1)
Amikacina	(1/1)	Ceftazidime	(1/1)
Meropenem	(1/1)	Ampicilina	(1/1)
Piperacilina	(1/1)	Cefotaxima	(1/1)
Tazobactam			
Nitrofurantoina	(1/1)		
Ciprofloxacina	(1/1)		
Gentamicina	(1/1)		

P. Putida			
Sensible		Resistente	
Ceftazidime	(1/1)	Amikacina	(1/1)
Cefepime	(1/1)	Meropenem	(1/1)
Ciprofloxacina	(1/1)	Piperacilina Tazobactam	(1/1)
Gentamicina	(1/1)		

K. Pneumoniae BLEE			
Sensible		Resistente	
Levofloxacino	(1/4)	Levofloxacino	(3/4)
Trimetroprim	(1/4)	Trimetroprim	(3/4)
Sulfametoxazol		Sulfametoxazol	
Amikacina	(3/4)	Amikacina	(1/4)
		Sulbactam	(1/4)
Meropenem	(3/4)	Meropenem	(1/4)
Ceftazidime	(1/4)	Ceftazidime	(3/4)
Piperacilina Tazobactam	(2/4)	Piperacilina Tazobactam	(1/4)
		Cefepime	(2/4)
Nitrofurantoina	(1/4)	Nitrofurantoina	(2/4)
Ampicilina	(1/4)	Ampicilina	(4/4)
		Cefuroxime	(1/4)
Ciprofloxacina	(1/4)	Ciprofloxacina	(3/4)

		Cefotaxima	(3/4)
		Vancomicina	(1/4)
Lynezolyd	(1/4)	Lynezolyd	(1/4)
		Tetraciclina	(2/4)
Fosfomicina	(1/4)	Amoxicilina Ac Clavulanico	(1/4)
		Ceftriaxona	(2/4)
		Aztreonam	(1/4)
		Tobramicina	(1/4)
Ertapenem	(1/4)	Ceftazidime Avibactam	(1/4)
Gentamicina	(1/4)	Gentamicina	(3/4)

E. Faecalis			
Sensible		Resistente	
Ampicilina	(1/2)	Ampicilina	(2/2)
Vancomicina	(2/2)	Tetraciclina	(1/2)
Penicilina	(2/2)		
Gentamicina	(1/2)		

M. Odoratimimus		
Sensible	Resistente	
	Levofloxacino	(1/1)
	Trimetroprim Sulfametoxazol	(1/1)
	Amikacina	(1/1)
	Meropenem	(1/1)
	Piperacilina Tazobactam	(1/1)
	Cefepime	(1/1)
	Nitrofurantoina	(1/1)
	Ciprofloxacina	(1/1)
	Tetraciclina	(1/1)

	Ceftriaxona	(1/1)
	Aztreonam	(1/1)
	Tobramicina	(1/1)
	Ceftazidime Avibactam	(1/1)
	Gentamicina	(1/1)
P. Mirabilis		
	Sensible	Resistente
Ampicilina	(4/4)	
Ciprofloxacina	(4/4)	
Ertapenem	(4/4)	
Gentamicina	(4/4)	
L. Jensenii		
	Sensible	Resistente

Pacientes que presentan agentes fúngicos

7 pacientes presentaron agentes fúngicos (C. Albicans, C. Glabrata). Todos ellos de sexo femenino.

7 pacientes del total de 25 mujeres representa un 28% de la población de pacientes femeninos que presentaron colonización fúngica, lo cual puede ser un dato para una decisión clínica de administrar profilácticamente un anti-fungico a pacientes de sexo femenino.

Comentarios sobre tamaños de muestra

Es conocido que para enfermedades de baja incidencia es difícil conseguir un número suficiente de casos para lograr significancia estadística de cierto efecto. En Estados Unidos, una enfermedad es catalogada como "rara", si se presenta en 200,000 individuos en toda la población. Un número equivalente para México ronda alrededor de 78,000.³¹

En el caso de muestras pequeñas, los p -valores no son confiables. En 2017 la Asociación Americana de Estadística sugirió cambios en la práctica usual de declarar estudios "estadísticamente significativos" sólo si los correspondientes p -valores son pequeños (menores a 0.05); en vez de esta

práctica sugiere usar criterios propios del dominio específico (por supuesto, sin abandonar completamente su uso). En particular, en journals de ciencias médicas se ha sugerido evaluar trabajos bajo "resultados ciegos" en donde el principal criterio de publicación es la relevancia médica de sus objetivos, así como la solidez de sus protocolos. Una vez superados estos criterios, entonces es cuando se evalúan los trabajos a la luz de su significancia estadística.³²

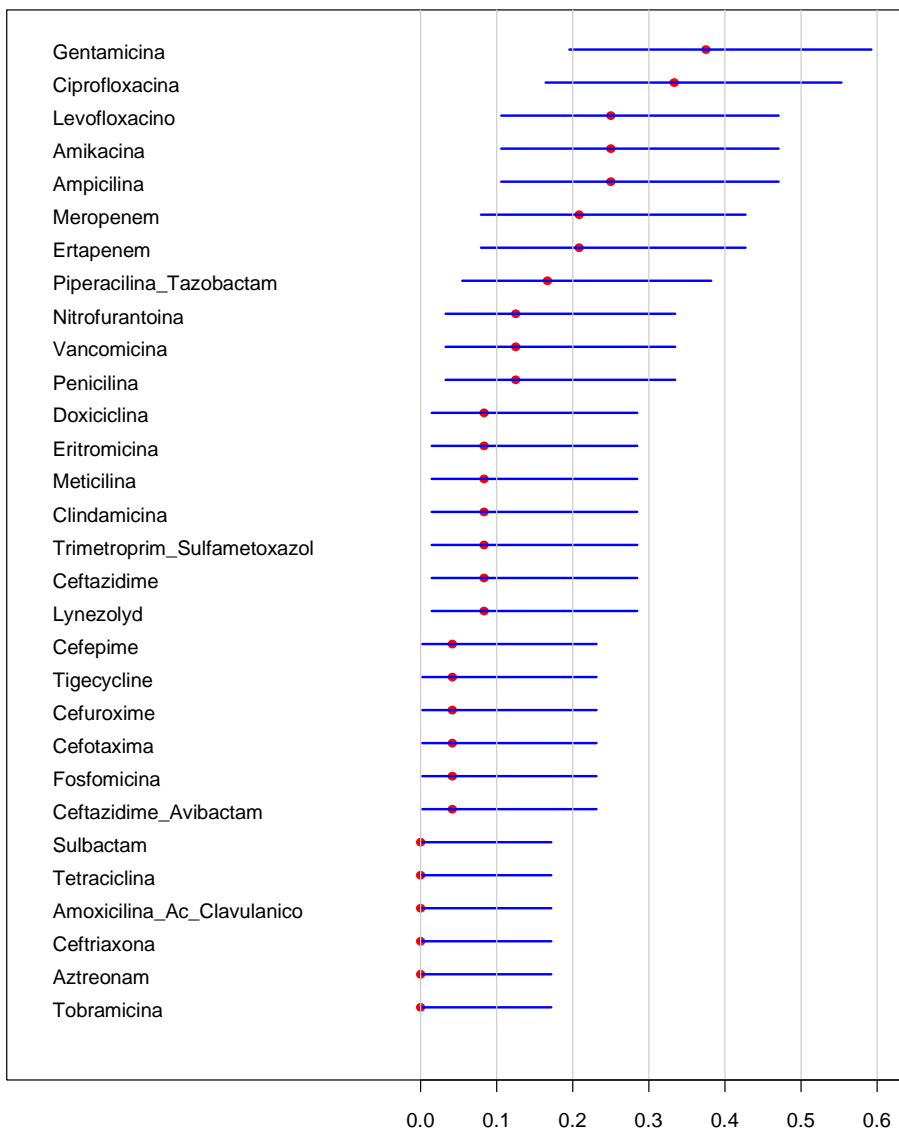
Intervalos de confianza

La siguiente gráfica muestra intervalos del 95% de confianza para la proporción de efectividad (en términos de sensibilidad) para cada uno de los 30 antibióticos bajo estudio.

Los resultados de cada antibiótico se conceptualizan como variables Binomiales con $n = 24$ (número de pruebas en las que se registraron conteos de bacterias) con p la probabilidad de éxito siendo la probabilidad de sensibilidad.

Este tipo de gráficas, en principio, se podrían construir para cada tipo de bacteria, si se tuvieran un número mínimo de casos por cada tipo de bacteria. Este número se sugiere que sea tal que $np \geq 5$ (o que $np(1 - p) \geq 5$). Por ejemplo, si un antibiótico tiene una sensibilidad de $p = .25$, entonces con $n = 20$ se tendría ese mínimo recomendado.

Intervalos de 95% de confianza: Sensibilidad de Antibióticos



Discusión

La presente investigación representa el primer estudio elaborado en el norte de México, de toma de muestras de urocultivo previo y posterior a realizar procedimiento quirúrgico endourológico con láser YAG Holmium en equipo esterilizado con Ortoftaldehído.

En el presente estudio se evidenció por medio de cultivos de orina previos y posteriores a procedimientos endourológicos las sensibilidades a las bacterias más comunes en nuestra población, para encontrar una terapia antibiótica profiláctica apta para nuestro medio, y disminuir reingresos por complicaciones a causa de infecciones posteriores a dichos procedimientos.

Conclusión

Nuestro estudio presento una limitante importante en cuanto al numero de muestra necesario por varios factores. Uno de ellos el periodo de pandemia COVID 19, el cual nos obligo a prolongar el tiempo de duración de reclutamiento de pacientes, originalmente se planeaba tener una muestra total de 50 pacientes, de los cuales se pudieron reclutar 46 pacientes sin embargo se excluyó uno de ellos por no cumplir con los criterios de inclusión estipulados en nuestro estudio de investigación.

La segunda limitante que se pudo observar es que es necesario tener un número mayor de pacientes para evidenciar tendencias en las proporciones por chi cuadradas estadísticamente significativas debido a que es un número amplio de bacterias, así como de sensibilidades y resistencias a las mismas. Aún así se pueden demostrar ciertas tendencias en nuestra población de pacientes en cuanto agentes etiológicos involucrados y farmacorresistencia.

Este estudio refleja los efectos del uso indiscriminado de antibioticoterapia y nos demuestra que antibióticos son los que se utilizan con más frecuencia en la práctica diaria para profilaxis en tratamientos endourológicos. Queremos resaltar que en la población femenina hasta un 28% fue positiva a desarrollar un agente fúngico como *Candida albicans* o *Candida glabrata*; por lo que en un futuro con un mayor número de muestra podríamos justificar agregar antifúngicos como profilaxis en pacientes diabéticas.

Respecto al uso de Levofloxacino como terapia profiláctica, se demostró una relación 5 a 6 en cuanto sensibilidad/resistencia respectivamente. Por lo que concluimos que este antibiótico presentará un 50% de farmacorresistencia en nuestra población, para poder recomendar esto en un futuro se tendrá que reclutar un mayor número de pacientes. Por último, destaca positivamente el Ertapenem como agente con mayor sensibilidad y menor resistencia.

Recomendamos realizar de manera rutinaria urocultivos en pacientes inmunosuprimidos que vayan a ser sometidos a procedimientos endourológicos por la alta presencia de microorganismos resistentes en este tipo de población.

Bibliografía:

1. Chew, B., Flannigan, R., & Kurtz, M. (2016). A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. Obtenido de Journal of Endourology: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/end.2015.0511>
2. Fan, S., Gong, B., & Hao, Z. (2015). Risk factors of infectious complications following flexible ureteroscopy with a holmium laser: a retrospective study. Obtenido de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565315/>
3. Gilling, P., Reuther, J., & Addid, M. (2013). A randomised single-blind comparison of the effectiveness of Tristel Fuse (chlorine dioxide) as an office-based fluid soak, with Cidex OPA (ortho-phthaldehyde) using an automated endoscopic reprocessor (AER) as high-level disinfection for flexible cystoscopes. Obtenido de BJU International: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bju.12208>
4. Johnson, M., Merrilees, D., & Robson, W. (2007). Oral ciprofloxacin or trimethoprim reduces bacteriuria after flexible cystoscopy. Obtenido de Surgical Oncology and Urology, University of Cambridge,: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1464-410X.2007.07093.x>
5. Knopfa, H., Graff, J., & Schulze, H. (2003). Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Ureteroscopic Stone Removal. Obtenido de European Urology: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(03\)00189-1/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(03)00189-1/fulltext)
6. Moses, R., Fady, M., & Ghali, V. (2016). Unplanned Hospital Return for Infection following Ureteroscopy—Can We Identify Modifiable Risk Factors? Obtenido de The Journal of Urology: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253471504882X>
7. Ramaswamy, K., & Shah, O. (2012). Antibiotic Prophylaxis After Uncomplicated Ureteroscopic Stone Treatment: Is There a Difference? Obtenido de Journal of Endourology: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/end.2011.0360>
8. Scotland, K., & Lange, D. (2017). Prevention and management of urosepsis triggered by ureteroscopy. Retrieved from Dovepress: <https://www.dovepress.com/prevention-and-management-of-urosepsis-triggered-by-ureteroscopy-peer-reviewed-fulltext-article-RRU>
9. Schwaderer, A., & Wolfe, A. (2016). The association between bacteria and urinary stones. Retrieved from Research Gate: https://www.researchgate.net/publication/312564079_The_association_between_bacteria_and_urinary_stones

10. Takahashi, S., & Takeyama, K. (2005). Surgical antimicrobial prophylaxis in transurethral ureterolithotripsy. Obtenido de Springer: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10156-005-0401-3>
11. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Brunton L, Parker K. 2006. ISBN 970-10-5739-2.
12. Beltrán C.B. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics: clinical usage. Rev Chil Infect. 2004; 21 (Supl 1): S39-S44
13. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, Williams RR, Fowler CL, Cheung WK, Chow AT. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(10):2256-2260.
14. Chien SC, Wong FA, Fowler CL, Callery-D'Amico SV, Williams RR, Nayak R, Chow AT. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(4):885-888.
15. Fish D.N, Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1997; 32:101-119.
16. Gibaldi, M.; Perrier, D. Pharmacokinetics. New York, N.Y: Marcel Dekker, Inc; 1982. Tabla Nº 5: Efectividad antimicrobiana CIM 90 µ/mL AUC 0-t Test AUC 0-t referencia AUC/CIM90 Test % AUC/CIM90 Ref. %

Organismo	CIM 90 µ/mL	AUC 0-t Test	AUC/CIM90 Test %	AUC/CIM90 Ref. %
Sheptococcus pneumoniae	1.56	9188.43	8700.22	5577.06
S piogenesis	1.56	9188.43	8700.22	5577.06
S aureus (MSSA)	0.39	9188.43	8700.22	22308.26
S aureus (MRSL)	3.43	9188.43	8700.22	2536.51
S epidermitis	1.56	9188.43	8700.2	5577.06
17. Smith L.L. and Schentag J.J Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution during multiple dosing. J Pharm Sci. 1984; 73:281-282
18. DeAbate CA, Russell M, McElvaine P, Faris H, Upchurch J, Fowler CL, Polak EM, Morgan NS. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of bronchitis. Respir Care. 1997; 42:206-213.
19. File TM. Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, Kojak C, Rubin A. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(9):1965-1972.
20. Habib M.P, Gentry L.O, Rodriguez-Gomez G, Morowitz W, Polak E, Rae J.K, Morgan N.S, Williams R.R. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Infect Dis Clin Pract. 1998; 7(2):101-109.

21. Ishii T, Takayama M. Phase III clinical study of levofloxacin in otitis media and otitis externa. *Chemotherapy*. 1992; 40:334-51.
22. Kawada Y, Murakami S, Aso Y, et al. Studies on the clinical value of levofloxacin in the treatment of genitourinary tract infections. *Chemotherapy*. 1992; 40:249-69.
23. Klimberg I.W, Cox C.E. Jr., Fowler C.L, King W, Kim S.S., Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology*. 1998; 51:610-615.
24. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs*. 1998. Sep 56 (3):487-515.
25. Matsuda S, Oh K, Hirayama H, et al. Clinical study of levofloxacin (LVFX) on the infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy*. 1992; 40:311-25
26. Murata M, Ohnishi K, Irimajiri S, et al. Clinical trial of levofloxacin (DR-3355) and fecal drug concentration and change in the fecal microflora in infectious enteritis. *Chemotherapy*. 1992; 40:170-87.
27. Nichols R.L, Smith J.W, Gentry L.O, Gezon J, Campbell T, Sokol P, Williams R.R. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med J*. 1997; 90:1193-1200.
28. Ohyama M, Nobori T, Shima T, et al. A clinical study on levofloxacin in treatment of tonsillitis, pharyngitis and sialadenitis. *Chemotherapy*. 1992; 40:352-64.
29. Ooishi M, Miyao M, Oomomo A, et al. Clinical efficacy of levofloxacin in bacterial infections of the eye. *J Eye*. 1992; 9:475-81.
30. Sasaki J, Morishima T, Shiiki K. et al. Clinical study of levofloxacin in treatment of odontogenic infections. *Chemotherapy*. 1992; 40:379-91.
31. Whicher, D., Philbin, S. & Aronson, N. (2018). An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13:14. doi:10.1186/s13023-017-0755-5
32. Mitani, A. A. & Haneuse, S. (2020). Small data challenges of studying rare diseases. *JAMA Network Open*. 3(3):e201965. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1965