



Complicaciones infecciosas en pacientes con urocultivo negativo, que reciben o no profilaxis antibiótica extendida, llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor

Autor:

Daniela Méndez Guerrero

Marcelo Calderón Pumarejo

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Urólogo

Bogotá - Colombia

2022

Complicaciones infecciosas en pacientes con urocultivo negativo, que reciben o no profilaxis antibiótica extendida, llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor

Autor

Daniela Méndez Guerrero  
Marcelo Calderón Pumarejo

Tutores

Cristian Buitrago Carrascal  
Milciades Ibañez Pinilla  
José Alejandro Daza Vergara

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Urología

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2022

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario.

Dependencia: Urología- Escuela de medicina y ciencias de la salud.

Título de la investigación: Complicaciones infecciosas en pacientes con urocultivo negativo, que reciben o no profilaxis antibiótica extendida, llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor.

Instituciones participantes: Méderi, Universidad del Rosario.

Tipo de investigación: Estudio observacional, analítico de cohortes, retrospectivo

Investigador principal: Daniela Méndez Guerrero, Marcelo Calderón Pumarejo

Investigadores asociados: Cristian Buitrago Carrascal, Andres Felipe Puentes

Asesor clínico o temático: Cristian Buitrago Carrascal

Asesor metodológico: Milciades Ibañez Pinilla, José Alejandro Daza Vergara

# 1 Contenido

<b>1. Introducción</b>	7
1.1 Planteamiento del problema	7
1.2 Justificación	7
<b>2. Marco Teórico</b>	8
<b>3. Pregunta de investigación</b>	13
<b>4. Objetivos</b>	13
4.1 Objetivo general	13
4.2 Objetivos específicos	13
<b>5. Formulación de hipótesis</b>	14
<b>6. Metodología</b>	14
6.1 Tipo y diseño de estudio	14
6.2 Población y muestra	14
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	14
6.3.1 Criterios de inclusión:	14
6.3.2 Criterios de exclusión	15
6.4 Tamaño de muestra	15
6.5 Definición y operacionalización de variables	15
6.5.1 Definiciones:	15
<i>Profilaxis extendida: antibiotico prequirúrgico 72 horas previas al procedimiento</i>	15
<i>Profilaxis estandar: antibiotico prequirúrgico 1 hora previa al procedimiento</i>	15
6.5.2 Operacionalización de variables	16
6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	18
6.7 Plan análisis de datos	19
6.8 Alcances y límites de la investigación	¡Error! Marcador no definido.
<b>7. Aspectos éticos</b>	19
<b>10. Conclusiones</b>	27
<b>12. Administración del proyecto</b>	31
12.1 Presupuesto	31
12.2 Cronograma	31
<b>1.1.1 ACTIVIDAD</b>	31



## Resumen

**Introducción:** El protocolo de profilaxis antibiótica es variado en pacientes con urocultivo negativo a los que se les realiza ureterolitotomía endoscópica flexible laser (ULEF), se puede optar por pautas de manejo que incluyen manejo profiláctico extendido (72 horas previo al procedimiento) o una dosis de profilaxis prequirúrgica (profilaxis estándar). El uso de antibiótico profiláctico disminuye el riesgo de infección urinaria, sepsis y bacteriemia; sin embargo, se debe sin generar inducción de bacterias multi-resistentes. **Metodología:** Estudio observacional, analítico de cohortes, retrospectivo, donde se comparó las complicaciones infecciosas en pacientes con urocultivo negativo entre las cohortes: profilaxis antibiótica extendida vs. profilaxis estándar, llevados a ULEF. **Resultados:** El 10.3% de los pacientes presentaron complicaciones, 7.2% de los pacientes con infección urinaria postoperatoria, el 1.8% tenían infección urinaria alta y el 1.4% sepsis de origen urinario. Las infecciones urinarias bajas se presentaron significativamente con mayor probabilidad en el grupo de profilaxis extendida con 6.8% versus 2.7% (RR= 2.8; IC 95%:1.10-7.37, p=0.030). El riesgo de infección urinaria alta y sepsis no mostró diferencias significativas. El 69% de los pacientes con infección postoperatoria tuvieron hemocultivos con gérmenes multirresistentes, este riesgo fue mayor en pacientes con profilaxis extendida (RR= 3.1; IC 95%:1.33-7.59, p=0.009).

**Conclusiones** En los pacientes con urocultivo negativo a los que se les realizó ULEF el riesgo de infección urinaria baja es aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes con profilaxis estándar, sin mostrar diferencias en la incidencia de infección urinaria alta o sepsis. El riesgo de gérmenes multirresistentes en el aislamiento postoperatorio es dos veces mayor en el grupo de profilaxis extendida. Por lo que recomendamos la profilaxis estándar 60 minutos prequirúrgicos

### Palabras clave:

Urolitiasis, Sepsis, Infecciones, Bacterias, Antibacterianos

## 1. Introducción

### 1.1 Planteamiento del problema

La litiasis urinaria es una patología frecuente que se manifiesta clínicamente con cólico renouretral y puede asociarse a complicaciones como infecciones del tracto urinario, alteración de la función renal, entre otras. La prevalencia de esta enfermedad es de 5.2%, y su incidencia se encuentra en aumento en los últimos años reportándose en 10%.(1) Se han calculado costos de hasta \$1 billón de dolores en EE.UU para el manejo de esta patología.(2)

La ureterolitotomía endoscópica flexible es el tratamiento de elección para cálculos ureterales proximales y de cálculos en el riñón menores de 20 mm con indicación quirúrgica.(1) las infecciones asociadas a procedimientos quirúrgicos generan morbilidad y aumentan los costos en salud. Se calcula que en EE.UU se gastan \$3.5-10 billones de dólares anualmente para al manejo de infecciones asociadas al cuidado de la salud.(3)

La tasa de infección asociada a procedimientos endourológicos se reporta en 1.8%.(4) Con la introducción del uso de antibióticos profilácticos, la tasa de infección urinaria ha disminuido del 21% al 1-5%.(5), por su parte, la incidencia de bacteriemia disminuye del 2 al 13%.(6) El uso de antibióticos profilácticos esta ampliamente estudiado y justificado, sin embargo es importante evitar el uso discriminado de antibióticos que favorezca la selección de gérmenes resistentes.(7)

### 1.2 Justificación

El uso de antibióticos profilácticos disminuye la incidencia de piuria (RR 0.65; 95% IC 0.51–0.82;  $p = 0.0005$ ) y bacteriuria (RR 0.26; 95% IC 0.12–0.60) con una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo los datos no demuestran diferencias estadísticamente significativas en infección de vías urinarias en el postoperatorio (RR 0.25; 95% CI 0.05–1.16;  $p = 0.08$ ), numero necesario a tratar de 57 para evitar un episodio de infección de vías urinarias.(8)

Las infecciones postoperatorias son producidas por enterococos gram positivos y enterobacterias gram negativas; según el CDC las infecciones por gérmenes resistentes vienen en aumento. Las enterobacterias asociadas a infección postoperatoria en su gran mayoría corresponden a productores de betalactamasas de espectro extendido; el numero de cepas productoras de carbapenemasas también ha aumentado. El enterococo ha desarrollado resistencia a la penicilina.(6,7)

Las principales bacterias asociadas a infecciones postoperatorias en procedimientos urológicos corresponden a Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, enterococos, estas bacterias se vuelven resistentes a numerosas clases de antibióticos. Según el CDC europeo alrededor del 80% de las cepas de Enterococcus faecium en Italia son resistente o intermedio a las amino penicilinas, requiriendo manejo con vancomicina, con menos del 5% de cepas resistentes.(7)

Aproximadamente el 40% de *Staphylococcus aureus* son resistentes a meticilina, *P. aeruginosa* ha mostrado resistencia a piperacilina tazobactam y los carbapenémicos anti-*Pseudomonas* en alrededor del 20%, la resistencia a fluoroquinolonas se reporta en 26%. *Escherichia coli* es resistente a las fluoroquinolonas en el 20-40% de los casos, la resistencia a cefalosporinas de III generación se encuentra alrededor del 20%. *Klebsiella pneumoniae* es del 45% para cefalosporinas de III generación y del 25% para carbapenémicos.(7,9)

Hay una creciente resistencia de los antibióticos que pueden conducir al fracaso de los esquemas terapéuticos, por lo que la posibilidad de infección de vías urinarias después de procedimientos endourológicos ha cambiado con los años, por tanto y con el fin de mejorar los perfiles de resistencia de las bacterias intrahospitalarias se debe evaluar esquemas profilácticos en los que no se de manejo pre quirúrgico (3 días antes de cirugía) a pacientes con cultivo negativo, sin que se aumente la incidencia de complicaciones infecciosas.(10)

## **2. Marco Teórico**

### **2.1 Urolitiasis**

#### **2.1.1 Epidemiología**

Costo anual de para el 2012 del manejo de litiasis excedió los \$ 10 mil millones. La prevalencia de por vida de la enfermedad de cálculos 1-15%, que varía según la edad, el sexo, la raza y el área geográfica. Las tasas de prevalencia en el mundo: 7- 13% en Norteamérica, 5%-9% en Europa, 1% al 5% en Asia.(11)

Los conjuntos de datos de la Encuesta de Examen de Nutrición (NHANES) mostro un aumento lineal en la prevalencia de cálculos renales para adultos estadounidenses en las últimas década, un aumento del 16% en la incidencia anual de cálculos (de 206 a 239 por cada 100.000 personas) entre 1997 y 2012. La edad de máxima incidencia cambió en hombres de 20 a 49 años en 1965 a 30 a 69 años en 2005 y en mujeres de 20 a 29 años en 1965 a 50 a 79 años en 2005.(11)

#### **2.1.2 Cuadro clínico**

El cuadro clínico varía dependiendo de la localización, tamaño y capacidad obstructiva del cálculo. La forma de presentación más frecuente es el cólico renoureteral, se genera por aumento de la presión intraluminal con irritación secundaria de las terminales nerviosas del tracto urinario. Se caracteriza por ser un dolor súbito tipo cólico de gran intensidad que no mejora con los cambios de posición, irradiado a región inguinal o genital, se asocia a náusea, vómito y distensión abdominal (íleo abdominal reflejo) en ocasiones se puede de acompañar de síndrome miccional caracterizado por disuria, poliaquiuria y hematuria. Otras formas de presentación son la hematuria y la infección de vías urinarias, se debe pensar en litiasis en pacientes que presenten infecciones urinarias a repetición o persistentes pese al manejo antibiótico adecuado.(12)

#### **2.1.3 Diagnóstico**

Se debe realizar una evaluación completa con anamnesis y examen físico que enfoque el diagnóstico inicial, durante la exploración general se puede documentar taquicardia e hipertensión secundaria al dolor, si se evidencia fiebre se debe investigar por una infección concomitante dado que el cólico no genera este hallazgo. Durante el examen físico se puede

evidenciar puño percusión positiva, el abdomen suele ser blando y sin irritación peritoneal. Si la aproximación inicial conlleva a la sospecha de urolitiasis esta debe ser confirmada mediante imágenes diagnósticas como el urotac.(13)

Urotac es el patrón de oro en la actualidad, tiene una sensibilidad de 98% y una especificidad del 96-98%, brinda información sobre número de litos, localización, tamaño, unidades hounsfield; además se pueden visualizar otros hallazgos secundarios como la hidronefrosis, hidroureter, edema periurteral, edema perinéfrico, realzamiento de la grasa periurteral. Adicionalmente permite evaluar causas extrauritarias responsables del cuadro clínico. Entre sus desventajas se encuentran la exposición a radiación ionizante; las guías europeas recomiendan realizar imágenes con TC de dosis bajas en pacientes con índice de masa corporal menor de 30, para atenuar la radiación.(12)

#### **2.1.4 Tratamiento**

El tratamiento de la urolitiasis es diverso, el manejo inicial debe enfocarse en la resolución o control del cólico renal, la primera línea de manejo corresponde a los antiinflamatorios no esteroideos, estos inhiben la síntesis de prostaglandinas generando un efecto analgésico y antiinflamatorio, entre los más empleados se encuentran el diclofenaco y el ibuprofeno. Si no se logra el control del dolor o se encuentran contraindicados los AINES se cuenta con otras líneas de manejo entre las que se encuentran los anticolinérgicos como la N-butilbromuro de hioscina, está relaja el músculo liso ureteral disminuyendo el espasmo; o el metimazol. En caso de no lograr control se puede emplear terapia dual o añadir un opiáceo, se recomienda el uso de meperidina sin embargo se debe tener cuidado con las reacciones adversas como náusea y vómito. En casos en el que el dolor no mejore pese a una analgesia óptima se debe considerar derivar la vía urinaria.(13)

##### **2.1.4.1 Terapia médica expulsiva (TME)**

Cuando se documentan cálculos ureterales menores de 10 mm se puede optar por opciones no invasivas como lo es el tratamiento médico expulsivo, el cual consiste en generar las condiciones óptimas para la expulsión del cálculo. La probabilidad de expulsión depende del tamaño, para litos de 1mm corresponde al 87%; de 2-4 mm es de 76%; de 5-7mm corresponde a 60%; de 8-9mm es de 48% y los litos de 10 mm tienen una probabilidad del 25% según la sociedad americana de urología. El tiempo de eliminación del cálculo varía de horas a 30 días y depende de la localización del lito y de factores propios del paciente. (14)

El uso de medicamentos aumenta el porcentaje de expulsión espontánea de un 44% a 66%, a su vez disminuye la recurrencia de cólico renoureteral de un 40 a un 23% y la necesidad de intervenciones adicionales del 33 al 12%. Esta opción terapéutica se encuentra contraindicada en pacientes con infección, cólico recurrente o deterioro de la función renal. Las guías europeas recomiendan el uso de alfa antagonistas o inhibidores de canales calcio para favorecer la relajación ureteral, sin embargo otorgan mayor efectividad y recomendación a los alfa bloqueadores, adicionalmente recomiendan el óptimo control del dolor con AINES como pilar de TME.(15)

Se han documentado numerosos receptores alfa en el músculo liso ureteral, principalmente en el ureter distal, al inhibir el efecto alfa se logra relajación del músculo liso y por tanto disminución del tono basal, favoreciendo el paso del cálculo. La tamsulosina antagonista

selectivo de los receptores alfa 1A actúa sobre el músculo liso ureteral disminuyendo la presión intra-ureteral y aumentando el flujo urinario, su administración se ha asociado con mejor rendimiento en la expulsión de litos ureterales, además disminuir el número de días necesarios para la expulsión del lito, episodios de cólico renal, dosis de analgesia y necesidad de hospitalización.(16)

#### **2.1.4.2 Tratamiento quirúrgico de cálculos urinarios**

Los cálculos urinarios se pueden manejar con diversos abordajes según si son sintomáticos o tienen complicaciones asociadas, entre los cálculos con indicación quirúrgica se encuentran: cálculos renales mayores de 15mm o < 15 mm en los que falla el tratamiento conservador, nefropatía obstructiva secundaria al cálculo, presencia de infección asociada, o en los que el contexto sociocultural impida un adecuado seguimiento, persistencia de dolor pese a un analgesia óptima, entre otros.(1,17)

Dentro de los abordajes de remoción activa de cálculos encontramos: litotricia extracorpórea, ureterolitotomía endoscópica, nefrolitotomía percutánea y cirugía laparoscópica, la elección de la técnica depende de la localización, tamaño, composición y el número de cálculos. Estas nuevas técnicas han desplazado el uso de la cirugía abierta. (1)

##### **2.1.4.2.1 Procedimiento de elección según tamaño y localización:**

Cálculos renales: la remoción activa de los cálculos se puede realizar por tres técnicas, nefrolitotomía percutánea, litotricia extracorpórea o ureteroscopia retrograda, la efectividad de cada procedimiento varía según el tamaño del lito. Se establece como primera línea de manejo para cálculos > 20 mm la nefrolitotomía percutánea, por otro lado para cálculos de menor tamaño se debe priorizar el manejo con o ureteroscopia flexible.(15)

Cálculos ureterales: la remoción activa de los cálculos se puede realizar por tres técnicas, litotricia extracorpórea, ureteroscopia (retrograda, anterógrada) y ureterolitotomía laparoscópica. La indicación actual de ureterolitotomía endoscópica flexible son los cálculos ureterales proximales entre 10 y 20 mm, o aquellos menores de 10 mm en los que falla la terapia médica expulsiva o tienen alguna indicación de cirugía previamente mencionada.(17)

## **2.2 Complicaciones de ULEF**

Existen múltiples complicaciones después de la ureteroscopia y varían según las características del paciente, enfoque quirúrgico, dispositivo médico y experiencia del cirujano, la más frecuente corresponde a la fiebre con una incidencia de hasta el 28%, otras complicaciones comunes son: sepsis de origen urinario 1-5%, sangrado 5%, obstrucción por cálculo litiasisica 1%. Las complicaciones raras se presentan en menos del 1% de los casos y son: lesión ureteral, avulsión, estenosis ureteral, daño renal, sangrado severo y fistulas. (18)

La incidencia de infección y sepsis después de ureteroscopia se encuentra entre 0.1% y 4.3%, siendo los principales gérmenes aislados E.coli, Proteus, Pseudomonas, Serratia, estreptococos del grupo B, Candida. Factores de riesgo incluyen IVU reciente, cálculos infecciosos, JJ quirúrgico (tiempo prolongado), inmunocomprometidos, ancianos, género femenino y anomalías anatómicas. Entre los factores protectores se encuentran disminuir la presión intrapélvica, tratamiento quirúrgico IVU, profilaxis antibiótica.(18)

### 2.2.1 Factores de riesgo para infecciones asociadas a ureterolitotomía endoscópica flexible

Según el tipo de procedimiento el riesgo de infección varía y por tanto las recomendaciones de profilaxis varían, en los procedimientos limpios el riesgo es de 1-4%, estos procedimientos se caracterizan por la ausencia de irrupción del tracto genitourinario y gastrointestinal. Los procedimientos limpios contaminados tienen un riesgo de infección del 4-10%, en este tipo de procedimientos se ingresa al tracto genitourinario e intestinal y la profilaxis está indicada. En los procedimientos contaminados el riesgo de infección aumenta al 10-15% y en los procedimientos sucios el riesgo es de 15-40% y se debe plantear un esquema de manejo antibiótico completo.(7)

Los factores de riesgo asociados a infecciones postoperatoria en pacientes llevados a procedimientos endourológicos incluyen: factores clínicos (sexo femenino OR: 2.2 P=0.04; infecciones urinarias en los últimos 6 meses OR 2.34 P= 0.02; urocultivo pre quirúrgico con múltiples gérmenes aislados OR 4.53 P< 0.001),(19) factores anatómicos e instrumentación previa de la vía urinaria (hidronefrosis pre quirúrgica, catéteres ureterales, y la presencia de nefrostomía percutánea).(5) Otros factores asociados incluyen los cálculos infecciosos (P=0.03) y tiempos quirúrgicos prolongados (p=0.026).(20)

Existen factores de riesgo generales y asociados a procedimientos: la edad mayor de 65 años, desnutrición, obesidad, inmunosupresión, fumar y presencia de comorbilidades como diabetes mellitus son factores generales asociados a infección. En cuanto a los factores de riesgo asociados al tipo de procedimiento se encuentran el uso de segmentos intestinales durante el procedimiento, presencia de catéteres urinarios previos, obstrucción de la vía urinaria, historia de infecciones urinarias recurrentes, y hospitalización reciente.(7)

### 2.3 Profilaxis antibiótica en ureterolitotomía endoscópica flexible laser

El objetivo del antibiótico profiláctico es prevenir las complicaciones infecciosas tales como pielonefritis, prostatitis, epididimitis y sepsis de origen urinario.(21) La ureteroscopia flexible es un procedimiento limpio contaminado donde una de las principales preocupaciones es el desarrollo de complicaciones infecciosas, siendo importante el esquema antibiótico profiláctico en la prevención de las complicaciones infecciosas.(5) la incidencia de bacteriemia disminuye del 2 al 13% con el uso de antibióticos profilácticos.(6)

El uso de antibióticos pre quirúrgicos profilácticos se aplica ampliamente en urología, sin embargo no existen recomendaciones fuertes, la evidencia demuestra beneficio en la disminución de bacteriemia pero no de infecciones sintomáticas.(22) Las Guías de la Sociedad Americana de Urología, Sociedad Japonesa de Urología y de Confederación Americana de Urología recomiendan el uso de antibiótico pre quirúrgico, por otro lado las guías europeas son claras en mencionar la falta de evidencia para recomendar el uso de antibiótico profiláctico.(3,23) las especificaciones se mencionan en la tabla 1.

Tabla 1. Antibiótico profiláctico según las guías de práctica clínica

Guía de práctica clínica	Recomendación de profilaxis	Nivel de evidencia	Antibiótico	Observación
AUA	Todos los paciente llevados a ULEF	Ib	- Fluoroquinolonas - TMP-SMX	

<b>EAU</b>	Ninguna en pacientes sanos, solo usar si tiene cálculos complicados (impactados, obstructivos)	Iib	- Fluoroquinolonas - TMP-SMX - Cefalosporinas de 2da y 3ra generación - Aminopenicilinas (con inhibidor de bectalactamasas) - Fluorquinolonas	Recomiendan el uso de antibiótico posterior al procedimiento quirúrgico
<b>JUA</b>	Todos los paciente llevados a ULEF	Iib	Cefalosporinas de 1ra y 2da generación - Aminopenicilinas (con inhibidor de bectalactamasas) - Aminoglucósidos	
<b>CUA</b>	Todos los paciente llevados a ULEF	IA	Guiar por perfil de resistencia local	

\* AUA (asociación americana de urología), EAU (asociación europea de urología), JUA (Asociación europea de urología), CUA (Sociedad Canadiense de urología)

Un metanálisis realizado en 2011, evaluó la eficacia de la profilaxis antibiótica para prevenir infecciones en ureterolitotomía endoscópica, incluyeron 11 estudios, con un total de 4591 pacientes. No encontraron diferencia en las infecciones urinarias post-operatorias febriles en los pacientes con o sin profilaxis (OR: 0,82; IC del 95%: 0,40–1,67; P = 0,59). Los pacientes que recibieron una única dosis de antibiótico prequirúrgico presentaron un riesgo significativamente menor de piuria (OR: 0,42; IC del 95%: 0,25 a 0,69; P = 0,0007) y bacteriuria (OR: 0,25; IC del 95%: 0,11 a 0,58; P = 0,001).(24)

En otro estudio realizado en Taiwán, donde compararon el uso de antibiótico pre quirúrgico versus no uso de antibiótico en pacientes llevados a ureterolitotomía endoscópica con cultivo negativo. Las tasas de piuria postoperatoria fueron menores en el grupo de esquema pre quirúrgico (48.4 vs 64,7%, P = 0,04). Las tasas de bacteriuria e infección urinaria febril fueron más bajas en el grupo de antibiótico pre quirúrgico, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (4.5 vs 11.8%, P = 0.09, 1.3 vs 5.9%, P = 0,09). Los pacientes con cálculos proximales tenían un mayor riesgo de desarrollar infección urinaria postoperatoria (odds ratio 9.35; P = 0.03).(10)

Un ensayo clínico, aleatorizado, multicentrico, realizado por Qiao y colegas, evaluaron la profilaxis quirúrgica con fosfomicina en pacientes llevados a ureterolitotomía, la incidencia de infecciones después de la litotricia fue del 3.0% en el grupo de fosfomicina y del 6.1% en el grupo de control (p> 0,05). La media del costo por paciente de la terapia con antibióticos con fosfomicina fue de (22.7 ± 1.3 USD), significativamente menor en comparación al costo promedio por paciente de antibióticos utilizados en el grupo de control (45.7 ± 36.9 USD; p <0.001).(25)

En otro metanálisis que evalúa la efectividad del uso de antibiótico profiláctico para reducir la incidencia de infecciones postoperatorias. Se incluyeron cuatro ensayos con 500 pacientes total. El uso de antibiótico redujo significativamente la piuria ( [RR] 0.65; IC del 95% 0,51–

0,82) y bacteriuria (RR 0,26; IC del 95%: 0,12–0,60;  $p = 0,001$ ). La disminución en los episodios de infección urinaria no presentó una diferencia estadísticamente significativa.(8) Martov y colegas examinaron la efectividad de la profilaxis antibiótica en la tasa de infección postoperatoria en pacientes con cultivos de orina negativos sometidos a ureteroscopia, usaron las bases de datos de la oficina de Investigación Clínica de la Sociedad Endourológica, incluyeron 1141 pacientes con cálculos ureterales y 184 con cálculos renales, con cultivo negativo. La prevalencia de fiebre e infección urinaria fue baja (2.2%) y similar en ambos grupos. Los factores de riesgo para el desarrollo de IVU fueron el género femenino, enfermedad cardiovascular, una alta masa litiasica y una puntuación ASA mayor o igual a dos.(26)

Chew y colegas evaluaron si los antibióticos postoperatorios reducen las infecciones del tracto urinario después de la ureteroscopia para tratamiento con cálculos. Todos los pacientes recibieron una dosis única de antibióticos. antes del tratamiento con cálculos, un subconjunto de pacientes también recibió antibióticos postoperatorios. El 9.9% de los pacientes desarrolló IVU, dos del grupo 1 y seis del grupo 2,  $p = 0.1457$ , los factores de riesgo asociado fueron: colocación de stent preoperatorio, nefrostomía y sonda uretral.(27)

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la diferencia entre las complicaciones infecciosas en pacientes con urocultivo negativo, que reciben o no profilaxis antibiótica extendida, llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor, del año 2013 al año 2019?

### **4. Objetivos**

#### *4.1 Objetivo general*

Comparar las complicaciones infecciosas en pacientes con urocultivo negativo, que reciben o no profilaxis antibiótica extendida, llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor, del año 2013 al año 2019.

#### *4.2 Objetivos específicos*

1. Caracterizar demográfica y clínicamente a los pacientes que fueron intervenidos de ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor
2. Evaluar las complicaciones presentadas de acuerdo a la gravedad de la complicación según la clasificación Clavien Dindo.
3. Describir los gérmenes aislados en el urocultivo postoperatorio en pacientes con complicaciones infecciosas, de en las cohorses determinando si existe diferencia en el perfil de resistencia

4. Establecer la diferencia entre la tasa de complicaciones infecciosas, en infección urinaria baja, infección urinaria alta y sepsis en pacientes llevados a ULEF con urocultivo negativo que recibieron profilaxis estándar y profilaxis extendida.

## **5. Formulación de hipótesis**

En los pacientes con urocultivos negativos llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible en el HUM no hay diferencias en el desarrollo de complicaciones infecciosas si se les indica o no esquema antibiótico extendido prequirúrgico (3 días antes).

## **6. Metodología**

### *6.1 Tipo y diseño de estudio*

Estudio observacional, analítico de cohortes, retrospectivo. Que comparo las complicaciones infecciosas en pacientes con urocultivo negativo (con periodo de tiempo no mayor a 30 días previo al momento de la cirugía), entre las cohortes que recibieron profilaxis estándar y con profilaxis extendida pre quirúrgica (3 días previos), llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor desde el año 2013 al año 2019.

### *6.2 Población y muestra*

Pacientes con litiasis urinaria llevados a ureterolitotomía endoscópica flexible con urocultivo negativo dentro de los 30 días previos al momento de la cirugía en el hospital universitario mayor del año 2013 al 2019

Definición cohortes de pacientes:

Cohorte expuesta: Pacientes con litiasis urinaria que reciben profilaxis extendida prequirurgica con antibiótico tres días antes del procedimiento quirúrgico y fueron llevados a ULEF.

Cohorte no expuesta: pacientes con litiasis urinaria que reciben profilaxis estándar prequirurgica una hora previo al procedimiento y fueron llevados a ULEF.

### *6.3 Criterios de inclusión y exclusión*

#### *6.3.1 Criterios de inclusión:*

Pacientes llevados ureterolitotomía endoscópica flexible en el Hospital Universitario Mayor, durante el año 2013 al 2019 con urocultivo pre quirúrgico negativo (urocultivo tomado dentro

de los 30 días previos a la intervención quirúrgica), que tengan registro en historia clínica electrónica. Pacientes que cumplan los criterios descritos para ambas cohortes.

### *6.3.2 Criterios de exclusión:*

Pacientes con ureterolitotomía endoscópica flexible fallida; es decir, que no se logre el paso de equipos a través del uréter, o pacientes sin hallazgos de cálculos dentro del tracto urinario durante el procedimiento quirúrgico

## *6.4 Muestra*

### *6.4.1 Diseño de la muestra*

Muestreo consecutivo o secuencial desde el 2013 al año 2019

### *6.4.2 Marco muestral:*

Base de datos del servicio quirúrgica de costos del servicio en esta se relaciona el CIE10 y procedimiento quirúrgico, a partir de esta se filtraron pacientes a los que se les realizó ULEF

### *6.4.2 Tamaño de muestra*

Para tener una diferencia de 7.5% o menos entre las incidencias de las complicaciones de las cohortes que recibieron profilaxis estándar y con profilaxis extendida pre quirúrgica (3 días previos), con un poder del 80% y una confiabilidad del 95%, con una relación 2:1, el tamaño de muestra fue de 498 pacientes.

## *6.5 Definición y operacionalización de variables*

### *6.5.1 Definiciones:*

*Profilaxis extendida: antibiotico prequirúrgico 72 horas previas al procedimiento*

*Profilaxis estandar: antibiotico prequirúrgico 1 hora previa al procedimiento*

### 6.5.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. operacionalización de variables

Variable	Definición	Escala Medición	Tipo de variable	Relación entre variables ( <i>Descriptiva, Dependiente, Independiente, confusión</i> )
<i>Edad</i>	<i>Número de años cumplidos a la fecha de la cirugía</i>	<i>Años</i>	<i>Cuantitativa Razón</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>sexo</i>	<i>Definir sexo fenotípico</i>	<i>0: Femenino 1: masculino</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Tamaño</i>	<i>Tamaño del calculo reportado por imágenes</i>	<i>mm</i>	<i>Cuantitativa razón</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Densidad</i>	<i>Densidad del calculo reportado por imágenes</i>	<i>UH</i>	<i>Cuantitativa razón</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Localización</i>	<i>Ubicación dentro de la vía urinaria del calculo reportado por imágenes</i>	<i>1: uréter proximal 2: pelvis renal 3: cáliz inferior 4: cáliz medio 5: cáliz superior</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>litocontralat</i>	<i>Presencia de cálculo contralateral reportado por imágenes</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Hidronefrosispre</i>	<i>Definir si en la imagen prequirurgica el paciente presentaba hidronefrosis y el grado de la misma</i>	<i>0: no 1: grado I 2: grado II 3: grado III 4: grado IV</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>confusión</i>
<i>JJ-pre</i>	<i>Evaluar si el paciente llega con catéter jj previo al</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>confusión</i>

	<i>procedimiento quirúrgico</i>			
<i>Nefrostomía-pre</i>	<i>Evaluar si el paciente llega con nefrostomía previo al procedimiento quirúrgico</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>confusión</i>
<i>Derivación-contralateral</i>	<i>Si tiene derivación urinaria contralateral previo a la cirugía</i>	<i>0: no 1: nefrostomía 2: JJ</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>confusión</i>
<i>Antibiótico profiláctico</i>	<i>Si el paciente recibió antibiótico 72 horas previas a la cirugía</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Independiente</i>
<i>Antibiótico prequirurgico</i>	<i>Antibiótico que recibe el paciente en el preoperatorio</i>	<i>Nombre del antibiótico</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>descriptiva</i>
<i>Camisa ureteral</i>	<i>Si durante el procedimiento se uso o no camisa ureteral</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>confusión</i>
<i>Catéter jj postoperatorio</i>	<i>si el paciente queda con catéter jj al final del procedimiento quirúrgico</i>	<i>0: no 1: con hilos 2: sin hilos</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Nefrostomía postoperatoria</i>	<i>si el paciente queda con nefrostomía al final del procedimiento quirúrgico</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Antibiótico en POP</i>	<i>Antibiótico que recibe el paciente en postoperatorio</i>	<i>Nombre del antibiótico</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Sonda uretral en el postoperatorio</i>	<i>si el paciente queda con sonda uretral al final del procedimiento quirúrgico</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Cálculos residuales</i>	<i>Cálculos mayores a 2 mm por radiografía</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Infección urinaria baja POP</i>	<i>Si presento síntomas urinarios con Gram con gérmenes y uroanálisis que sugiere infección</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>

<i>Infección urinaria alta POP</i>	<i>Si cumple definición de infección urinaria asociado a fiebre, respuesta inflamatoria, dolor lumbar</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>
<i>Sepsis</i>	<i>Cumple criterios de infección, asociado a respuesta inflamatoria y falla multiorgánica</i>	<i>0: no 1: si</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>
<i>Urocultivo pop</i>	<i>Urocultivo postquiruico</i>	<i>0: negativo 1: positivo</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>aislamiento POP</i>	<i>Germen aislado en complicación infecciosa</i>	<i>Nombre del germen</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>Dependiente</i>
<i>Antibiótico complicacion</i>	<i>Antibiótico que recibe el paciente en el caso de presentar infección POP</i>	<i>Nombre del antibiótico</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>Descriptiva</i>
<i>Clavien dindo</i>	<i>Calcificación de clavien dindo de la complicación presentada según el tratamiento que requiera la complicación</i>	<i>1: grado 1 2: grado 2 3: grado 3 4: grado 4 5: grado 5</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Dependiente</i>
<i>UCI</i>	<i>Si el paciente requirio traslado a UCI durante el manejo de la complicacion</i>	<i>0: No 1: Sí</i>	<i>Cualitativa nominla</i>	<i>dependiente</i>
<i>Estancia en UCI</i>	<i>Días de estancia en UCI en los pacientes que la requirieron</i>		<i>Cuantitativa razón</i>	<i>Dependiente</i>
<i>Condición final</i>	<i>Condicion final al egreso</i>	<i>0:muerto 1: vivo</i>	<i>Cualitativa nominla</i>	<i>dependiente</i>

### 6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Para la recolección de los datos se usarán las estadísticas de facturación de procedimientos quirúrgicos del servicio de urología del Hospital Universitario Mayor, con el fin de obtener el consolidado de pacientes llevados a procedimientos de ureterolitomia endoscópica flexible laser. Posterior a esto y con previa autorización del comité de investigaciones de la corporación y del comité de ética de la universidad del Rosario se

accederá a las historias clínicas electrónicas, revisando los registros médicos para obtener la información relacionada con las variables de interés del estudio.

### *6.7 Plan análisis de datos*

Se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk según el tamaño de la muestra obtenida). Para las variables cuantitativas continuas que se distribuyan de forma aproximadamente normal se utilizó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión. Para aquellas variables cuantitativas cuya distribución no fue normal se utilizaron la mediana y los rangos intercuartílicos, respectivamente. Se realizó recodificación de las variables cuando fue necesario. Las variables categóricas se presentaron en forma de tablas de frecuencias.

Se realizó un análisis bivariado de las variables sociodemográficas, además de un análisis multivariado donde se incluyeron las variables en las cuales de acuerdo a su normalidad se observó una significancia estadística ( $p=0,5$ ) y se relacionaron con las variables dependientes.

### *6.8 Alcances y límites de la investigación*

Se aportó información sobre las incidencias de complicaciones realizadas en nuestra institución, así como de una guía de profilaxis empírica en nuestra institución adaptada a los resultados del estudio. Buscamos entender y aportar información sobre el uso de profilaxis antibiótica sin aumentar el riesgo de resistencia antibiótica.

## **7. Aspectos éticos**

### Calificación del riesgo del estudio

Según el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, se trató de una investigación de riesgo mínimo, se realizó un método de investigación retrospectivo; no se emplearon intervenciones y se dispuso de información mediante la revisión de historias clínicas, tampoco se identificaron los datos con un paciente específico, la información registrada se puede considerar sensible. Por lo tanto consideramos este nivel de riesgo para el estudio.

### Métodos de minimización de riesgos principales en el sujeto de investigación

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2013.

Se tuvieron en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, y por ello la presente investigación es clasificada dentro de

la categoría investigación sin riesgo. Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

La revisión de las historias clínicas se realizó teniendo en cuenta que previo al 2020 todos los pacientes que habían sido hospitalizados en Méderi se les informaba, entre los ítems de consentimiento de hospitalización, que al ser un Hospital Universitario la información podría ser utilizada para fines de investigación. Además, para preservar aún más la confidencialidad, no se tomaron datos personales. Es importante resaltar que para efectos de investigación este era el documento válido en la organización.

La información se conservará en bases de datos guardadas en los equipos de cómputo de la Corporación Méderi, a la cual solamente tendrán acceso los investigadores del estudio. La información será entregada de manera anónima y codificada al CIMED para su custodia y curaduría de acuerdo a las fechas de entrega de los respectivos informes de avances. De llegar a ser necesario compartir información con un externo, esta será entregada de manera anónima y codificada.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## 8. Resultados

### Características demográficas y clínicas

Entre enero de 2013 y diciembre de 2019 se realizaron 723 ULEF, de estas 498 tenían urocultivo negativo. La profilaxis prequirúrgica se realizó de forma extendida (3 días previo a la cirugía) en 168 (32.5%) pacientes, y de forma estándar (1 hora previa al procedimiento) en 336 (67.5%) pacientes. La edad media fue de  $46.7 \pm 14.5$  años, el 56.4% de los pacientes eran hombres, el 66.8% de los pacientes tenían derivación urinaria prequirúrgica.

Se encontraron diferencias significativas entre las cohorte en género, tamaño del cálculo, hidronefrosis prequirúrgica y derivación prequirúrgica. En el grupo de profilaxis estándar se operaron más pacientes del género masculino con un 60.1% versus el 48.8% en el grupo de profilaxis extendida. El tamaño del cálculo fue de 13.18 mm en el grupo de profilaxis extendida y de 11.47 mm en el grupo de profilaxis estándar. La presencia de hidronefrosis fue mayor en el grupo de profilaxis extendida presentándose en el 42% mientras que en el grupo de profilaxis estándar se reportó en el 28.5% de los pacientes. La derivación prequirúrgica con JJ y nefrostomía con mayor frecuencia en el grupo de profilaxis estándar. Tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas y clínica entre las cohortes: profilaxis prequirúrgica extendida y la forma estándar.**

Variable	Todos los pacientes (n=498)	Profilaxis extendida (n=162)	Profilaxis estándar (n=336)	P valor
Edad, Media±DE	46.7 ±14.5 años	47.3±14.2 años	46.4±14.6 años	0.486
Sexo				0.017
Masculino	281 (56.4%)	79 (48.8%)	202 (60.1%)	
Femenino	217 (43.6%)	83 (51.2%)	134 (39.9%)	
CR, Media±DE	1.09±0.50 mg/dL	1.03±0.30 mg/dL	1.14±0.62 mg/dL	0.558
TFG, Media±DE	77.53± 25.78 ml/min173m <sup>2</sup>	78.624±25.40 ml/min173m <sup>2</sup>	76.561±25.43 ml/min173m <sup>2</sup>	0.789
Tamaño del cálculo, Media±DE	12.03±5.96 mm	13.18±6.55 mm	11.47±5.58mm	0.006
Densidad del cálculo, Media±DE	1094±349 UH	1130±337 UH	1064±357 UH	0.115

Ubicación del cálculo					
Uréter proximal	192 (38.9%)	71 (44.1%)	121 (36.4%)	0.447	
Pelvis renal	58 (11.8%)	22 (13.7%)	36 (10.8%)		
Cáliz inferior	75 (15.2%)	22 (13.7%)	53 (16.0%)		
Cáliz medio	25 (5.1%)	5 (3.1%)	20 (6.0%)		
Cáliz superior	16 (3.2%)	5 (3.1%)	11 (3.3%)		
Ureteral y cáliz	60 (12.2%)	18 (11.2%)	42 (12.7%)		
Múltiples cálices	67 (13.6%)	18 (11.2%)	49 (14.8%)		
Cálculo contralateral					
Si	92 (18.5%)				
No	406 (81.5%)				
Hidronefrosis Prequirúrgica					
No	316 (67.5%)	80 (58.0%)	236 (71.5%)	0.004	
Grado I	61 (13.0%)	22 (15.9%)	39 (11.8%)		
Grado II	58 (12.4%)	24 (17.4%)	34 (10.3%)		
Grado III	26 (5.6%)	12 (8.7%)	14 (4.2%)		
Grado IV	7 (1.5%)	0 (0.0%)	7 (2.1%)		
Derivación prequirúrgica					
JJ					
Si	309 (62.0%)	82 (50.6%)	227 (67.6%)	<0.001	
No	189 (38.0%)	80 (49.4%)	109 (32.4%)		
Nefrostomía					
Si	24 (4.8%)	16 (9.9%)	8 (2.4%)	<0.001	
No	474 (95.2%)	146 (90.1%)	328 (97.6%)		
Antibiótico profiláctico					
Cefalosporina 1ra	440 (88.4%)	136 (84.0%)	304 (90.5%)	0.007	
Ciprofloxacina	28 (5.6%)	9 (5.6%)	19 (5.7%)		
Ampicilina	3 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.3%)		
Amikacina	7 (1.4%)	1 (0.6%)	6 (1.8%)		
TMP/SMX	5 (1.0%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)		
Cefepime	2 (0.4%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)		
Gentamicina	3 (0.6%)	3 (1.9%)	0 (0.0%)		
	10 (2.0%)	7 (4.3%)	3 (0.9%)		
Tipo de profilaxis					
Extendida	168 (32.5%)				
Estándar	336 (67.5%)				

El procedimiento quirúrgico se realizó con camisa ureteral en el 78.3% de los pacientes. La derivación urinaria postoperatoria se dejaba a criterio del urólogo, se realizó derivación con JJ en el 93.2% de los pacientes, de estos el 74.5% se les dejó JJ con hilos y se retiraron a la semana del procedimiento quirúrgico. Los pacientes derivados con nefrostomías corresponden a 0.6% y eran pacientes que venían con esta derivación prequirúrgica y que se continuó en el POP.

Se presentaron complicaciones en el 10.3% de los pacientes, la mayoría complicaciones menores, siendo en el 7.8% Clavien Dindo 1 y 2. Las complicaciones Clavien Dindo 3a se presentaron en el 0.4% de los pacientes y corresponden a dos pacientes que se les retiró el

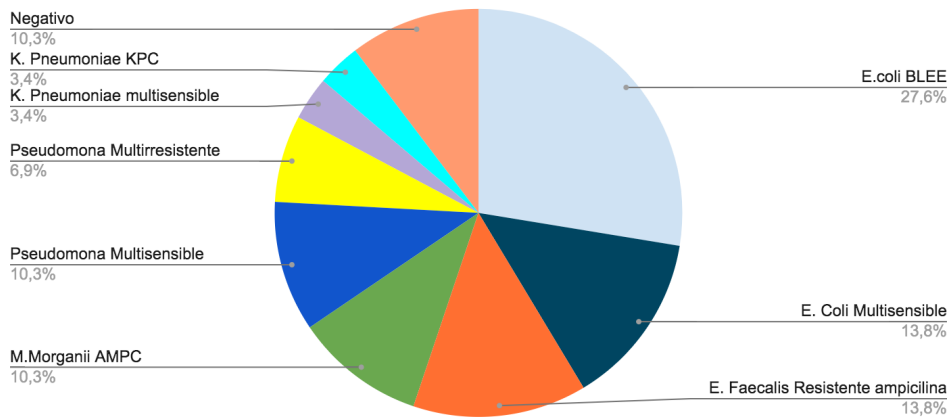
catéter JJ por síntomas asociados al catéter e infección urinaria este procedimiento se realizó con anestesia local. Se realizaron dos ULE por cálculos ureterales residuales, estos procedimientos requirieron anestesia regional. Se presentó mortalidad en un (0.2%) paciente, por sepsis de origen urinario en el grupo de profilaxis extendida. Ver tabla 2.

Tabla 2. Complicaciones según clasificación Clavien Dindo en la cohorte general (n=498)

Ninguna	447 (89.7%)
1	10(2%)
2	29(5.8%)
3a	2(0.4%)
3b	2(0.4%)
4a	3(0.6%)
4b	4(0.8%)
5	1(0.2%)

Las complicaciones infecciosas se presentaron en el 7.2% de los pacientes, 4% con infección urinaria baja, 1.8% con infección urinaria alta y 1.4% con sepsis de origen urinario. No se logró aislamiento en el urocultivo en el 10.3% de los pacientes infectados, estos pacientes todos terminaron esquema de manejo empírico con antibiótico de amplio espectro. Se aislaron gérmenes multirresistente en el 69% de los pacientes infectados, siendo mayor en el grupo con infección urinaria y profilaxis extendida con un 94% versus 47.3% en el grupo de pacientes con infección urinaria y profilaxis estándar. En el gráfico 1 se observa la distribución de los gérmenes aislados en pacientes con infección urianria en el postoperatorio.

### Germanes aislados en pacientes con IVU POP



Gráfica 1. Gérmenes aislados en el urocultivo de la complicación infecciosa en las dos cohortes

La infección urinaria postoperatoria se presentó significativamente con mayor probabilidad en el grupo de profilaxis extendida con un 11.7% versus 5.1% en el grupo de profilaxis estándar (RR=2.32; IC 95%:1.24-4.34, p=0.007), Sin embargo la mayoría de los pacientes presentaron infección urinaria baja, esta variable también con mayor riesgo significativamente en el grupo de profilaxis extendida, presentándose en el 6.8% de los pacientes de profilaxis extendida y el 2.7% de pacientes con profilaxis estándar, (RR= 2.54; IC 95%:1.07-6.00). En pacientes con infección urinaria alta y sepsis no se mostró diferencia estadísticamente significativa entre las dos cohortes. El riesgo de tener germen multiresistente en las complicaciones fue 2.1 veces mayor en el grupo de profilaxis extendida. Ver tabla 3.

**Tabla 3. Modelo de análisis multivariado del tipo de profilaxis para complicaciones infecciosas, controlando por las variables de confusión**

Complicación	Profilaxis extendida n=162	Profilaxis estándar n=336	Bivariado		Multivariado	
			Estimación de Riesgo	P valor	Estimación de Riesgo	P valor
Infección pop	19(11.7%)	17(5.1%)	RR 2.4; IC 95%(1.25-4.93)	0.007	RR 2.2; IC 95%(1.10-4.48)	0.026
IVU Baja POP	11(6.8%)	9 (2.7%)	RR 2.5; IC 95%(1.07-5.99)	0.029	RR 2.8; IC 95%(1.10-7.37)	0.030
IVU alta POP	5 (3.1%)	4 (1.2%)	RR 2.5; IC 95%(0.70-9.52)	0.137	RR 1.8; IC 95%(0.42-7.83)	0.420
Sepsis	3 (1.9%)	4 (1.2%)	RR 1.5; IC 95%(0.35-6.86)	0.55	RR 1.6; IC 95%(0.36-7.74)	0.510
Germen multiresistente	9 (9.9%)	16 (2.7%)	RR 3.6; IC 95%(1.66-8.16)	0.001	RR 3.1; IC 95%(1.33-7.59)	0.009

## 9. Discusión

Realizamos un estudio analítico de cohortes retrospectivo, que valoró los pacientes con urolitiasis a los que se les realizó ureterolitotomía endoscópica flexible en una institución de alta complejidad. Se estudiaron los desenlaces infecciosos en la cohorte de profilaxis extendida (antibiótico profiláctico 72 horas previas) versus profilaxis estándar (60 minutos antes del procedimiento) con el fin de evaluar si el tipo de profilaxis es un factor de riesgo en el desarrollo de infección postoperatoria. El poder estadístico de los estudios de cohorte nos permitieron validar si los desenlaces de infección POP (infección urinaria baja, infección urinaria alta y sepsis) y aislamiento de gérmenes multirresistentes en el cultivo postoperatorio de pacientes infecciosos dependen del tipo de profilaxis que recibe el paciente, además de determinar la incidencia de estas complicaciones en la cohorte de los pacientes. Los estudios de cohortes permiten un control de sesgos al comparar poblaciones similares expuestas a diferentes factores de riesgo, se determinaron los grupos de las dos cohortes dependiendo del tipo de profilaxis que recibieron y garantizando que todos los pacientes tuvieran urocultivo prequirúrgico negativo, además los desenlaces se definieron de forma clara desde el inicio y eran iguales para los dos grupos, dependiendo de la clínica de infección y de resultado en el aislamiento del urocultivo. Para aumentar la validez se controlaron las variables de confusión construyendo un modelo multivariado en el que se incluyeron las variables demográficas y de riesgo de infección en procedimientos endourológicos identificadas en la revisión del estado del arte, sin demostrar que estas generan un impacto mayor en los desenlaces de nuestro estudio.

La incidencia de infección urinaria POP se reporta del 0.2 al 15%, y sepsis de origen urinario entre el 0.1-4.3%, estos datos son compatibles con nuestros resultados con infección urinaria en el 7.2%, infección urinaria alta en el 1.8% y sepsis en el 1.4% de los pacientes.(16) El germen predominante correspondió a E.coli, seguido de Proteus y Pseudomonas, resaltando que hasta en el 55.8% de los casos el urocultivo postoperatorio se reporta como negativo, en esta serie el germen más frecuente corresponde a E.coli BLEE(27.6%) y en el 10.3% de los pacientes se reportó urocultivo negativo.(28)

La profilaxis antibiótica disminuye la incidencia de piuria (RR 0.65; IC 95% 0.51–0.82;  $p = 0.0005$ ) y bacteriuria (RR 0.26; 95% IC 0.12–0.60) con una diferencia estadísticamente significativa.(22) Las tasas de bacteriuria e infección urinaria febril son más bajas en los pacientes que reciben antibiótico prequirúrgico prequirúrgico, 4.5 vs 11.8%,  $P = 0.09$  y 1.3 vs 5.9%,  $P = 0,09$  respectivamente. (8) En este estudio todos los pacientes recibieron profilaxis con tasas de infección acordes a estos reportes, siendo mayor significativamente el riesgo de infección urinaria baja en el grupo de profilaxis extendida respecto a la profilaxis estándar, 6.8% versus 2.7% (RR 2.8 IC 95% 1.10-7.35  $p=0.030$ ).

Martov y colegas examinaron la efectividad de la profilaxis antibiótica en la tasa de infección postoperatoria en pacientes con cultivos de orina negativos sometidos a ureteroscopia, usaron las bases de datos de la oficina de Investigación Clínica de la Sociedad Endourológica, el riesgo de infección urinaria baja POP fue mayor en el grupo sin profilaxis

antibiótica OR 1.27 IC 95% 0.40-4.00, y de infección febril de 1.84 IC 0.69-4.94 aunque sin una diferencia estadísticamente significativa(23) En nuestro estudio la profilaxis extendida no mostró diferencia estadística en el desarrollo de infección urinaria alta (RR 1.8; IC 95%:0.42-7.83) y de sepsis RR 1.6; IC 95%(0.36-7.74) p= 0.51

Chew y colegas evaluaron si los antibióticos profilácticos reducen las infecciones del tracto urinario después de la ureteroscopia para tratamiento con cálculos. Todos los pacientes recibieron una dosis única de antibióticos antes del tratamiento con cálculos, un subconjunto de pacientes también recibió antibióticos postoperatorios. El 9.9% de los pacientes desarrolló IVU, sin encontrar diferencia entre los pacientes que recibieron una única dosis respecto a los que recibieron más dosis POP, p = 0.1457, los factores de riesgo asociado fueron: colocación de stent preoperatorio, nefrostomía y sonda uretral.(24) En este estudio el riesgo de infección urinaria POP fue mayor significativamente en el grupo de profilaxis extendida (11.7% vs 5.1%, RR=2.2; IC 95% 1.10-4.48), controlando en el análisis multivariado por edad, uso de camisa ureteral, hidronefrosis y derivación prequirúrgica

Kim y colegas evaluaron las infecciones urinarias febriles después de ureteroscopia por cálculos, 14.1% de los pacientes de su muestra presentaron IVU febril, de estos 44.2% tenían cultivo positivo postoperatorio, el 25.6% de los cultivos tenían aislamiento de *Pseudomona aeruginosa*, el resto de gérmenes se aislaron en un paciente y corresponden a *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter amalonaticus*, y *Achromobacter xylosoxidans*.(28) En otro estudio realizado en Korea el germen aislado con mayor frecuencia en complicaciones infecciosas corresponde a *E.coli* BLEE en el 17,6% de los pacientes con infección postoperatoria febril después de ureteroscopia, seguido por *E.coli* multisensible, *Pseudomona aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii* cada uno con una frecuencia del 11.1%.(29) Esto es consistente con los aislamientos que se presentaron en nuestra muestra, siendo *E.coli* BLEE el germen más frecuente aislandose en el 27.6% de los pacientes, seguido por *E.coli* multisensible y *Enterococcus faecalis* cada uno representando el 13.8%. *Pseudomona* multisensible y multirresistente se presentaron en el 10.3% y 6.9% de los pacientes respectivamente.

Hay una creciente resistencia de los antibióticos que pueden conducir al fracaso de los esquemas terapéuticos, por lo que la infección de vías urinarias después de procedimientos endourológicos ha cambiado con los años, Aproximadamente el 40% de *Staphylococcus aureus* son resistentes a meticilina, *P. aeruginosa* ha mostrado resistencia a piperacilina tazobactam y los carbapenémicos anti-*Pseudomonas* en alrededor del 20%, la resistencia a fluoroquinolonas se reporta en 26%. *Escherichia coli* es resistente a las fluoroquinolonas en el 20-40% de los casos, la resistencia a cefalosporinas de III generación se encuentra alrededor del 20%. *Klebsiella pneumoniae* es del 45% para cefalosporinas de III generación y del 25% para carbapenémicos.(7,27). En nuestra muestra el 69% de los pacientes infectados tenían gérmenes multirresistentes, con aislamiento *E.coli* BLEE en el 27.6%, *E.faecalis* resistente ampicilina en 13.8%, *M.morganii* AMPC en el 10.3%, *Pseudomonas* multirresistentes en el 6.9%, *K.pneumoniae* KPC en el 3.4%. El riesgo de infecciones multirresistentes fue mayor en el grupo de profilaxis extendida (RR 3.1; IC 95%(1.33-7.59) p=0.009), recalcando la importancia de evaluar el riesgo beneficio de la profilaxis extendida versus estándar

La profilaxis antibiótica en pacientes con urocultivo negativo a los que se les realiza ULEF varía según el protocolo de cada institución. Se incluyeron 168 pacientes con profilaxis extendida y 336 con profilaxis estándar, los dos grupos fueron comparables en variables demográficas y clínicas prequirúrgicas, con excepción del sexo, tamaño del calculo, derivación prequirúrgica e hidronefrosis prequirúrgica. se presentaron mayor cantidad de pacientes del sexo masculino en el grupo de profilaxis extendida con 60% versus 49% en el grupo de profilaxis estándar. La presencia de hidronefrosis prequirúrgica y de derivación urinaria fue mayor en el grupo de profilaxis extendida.

La incidencia de complicaciones fue del 10.3%, siendo el 7.2% complicaciones asociadas con infección. El riesgo de infección urinaria significativamente mayor en el grupo de profilaxis extendida con un RR de 2.2; IC 95%(1.10-4.48), sin que se afectará su resultado en el estudio multivariado al incluir variables como la edad, uso de camisa ureteral en procedimiento quirúrgico, derivación urinaria e hidronefrosis prequirúrgica. El riesgo de infección urinaria alta y de sepsis no mostró una diferencia estadística entre los dos tipos de profilaxis.

El riesgo de desarrollar infecciones por gérmenes multirresistentes es mayor en los pacientes con intervenciones de endourología, en los pacientes que desarrollaron infección urinaria el 69% tenían urocultivo con gérmenes multirresistentes, siendo el más frecuente E.coli Blee que se presentó en el 27,6% de los pacientes. En cuanto al riesgo de infección por gérmenes multirresistentes se presentó con mayor frecuencia en la cohorte de profilaxis extendida con 9.9% versus 2.7% en la cohorte de profilaxis estándar, siendo el riesgo 3 veces mayor en la cohorte de profilaxis extendida con diferencia estadísticamente significativa.

La principal limitación de nuestro estudio es el diseño retrospectivo, que implica sesgos de observación y selección, sin embargo para mantener la validez del estudio se definieron de forma clara las dos cohortes y los desenlaces infecciosos en cuanto a diagnóstico clínico y paraclínico, además se realizó un estudio multivariado incluyendo las variables de confusión sin encontrar diferencia en el impacto de los desenlaces. El seguimiento de los pacientes es otro limitante dado que algunos pacientes con complicaciones infecciosas pudieron consultar a otros centros de salud, así impactando los resultados.

## **10. Conclusiones**

En los pacientes con urocultivo negativo a los que se les realizó ULEF en un hospital de cuarto nivel, se presentaron complicaciones en uno de cada 10 pacientes, el 7.2% presentaron infección POP, presentaron infecciones en el 11.7% de los pacientes con profilaxis extendida y en el 5.1% de pacientes con profilaxis estándar. El riesgo de infección urinaria fue 2.2 veces mayor en los pacientes con profilaxis estándar, sin demostrar un impacto en la incidencia de infección urinaria alta o sepsis, variables como edad, uso de camisa ureteral, derivación

prequirúrgica e hidronefrosis no afectan el desenlace. El 1.4% de los pacientes desarrollaron sepsis de origen urinario, sin encontrar diferencias entre los grupos. El aislamiento de gérmenes multirresistentes se presentó en el 69% en pacientes con infección POP, siendo el germen más frecuente E.coli BLEE. El riesgo de gérmenes multirresistentes es 3 veces mayor en el grupo de profilaxis extendida. Por tanto la profilaxis estándar 60 minutos previos al procedimiento quirúrgico ofrece un riesgo menor de infección urinaria y disminuye el riesgo de aislamiento de gérmenes multirresistentes.

## **RECOMENDACIONES**

La profilaxis estándar 60 minutos previo al procedimiento quirúrgicos se recomienda frente a la profilaxis extendida, ya que disminuye el riesgo de infección urinaria baja sin aumentar el riesgo de sepsis o infección urinaria alta, además de ofrecer menor presión sobre las bacterias y disminuyendo el riesgo de infecciones multirresistentes, además estos esquemas son más cómodos para los pacientes y menos costosos para los sistemas de salud, por esto debería ser el esquema profiláctico de preferencia en pacientes con urocultivo negativo con cálculos ureterales proximales o renales a los que se les va realizar ULEF.

## 11. Referencias

1. Türk C, Vice-chair AS, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Thomas K, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2019;
2. Scales CD, Krupski TL, Curtis LH, Matlaga B, Lotan Y, Pearle MS, et al. Practice Variation in the Surgical Management of Urinary Lithiasis. *J Urol*. 2011;186(1):146-50.
3. Ivan SJ, Sindhvani P. Comparison of guideline recommendations for antimicrobial prophylaxis in urologic procedures : variability , lack of consensus , and contradictions. *Int Urol Nephrol*. 2018;0(0):0.
4. Pérez DD, García IL, Guerrero CS, Alcalde ÁF, Hernández MR, Burgos JB, et al. Actas Urol ógicas Españolas Urinary sepsis after endourological ureterorenoscopy for the treatment of lithiasis &. *Bioeth Updat*. 2019;43(6):293-9.
5. Wan D, Sun S, Kim W. Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract. 2013;
6. Ramaswamy K, Shah O. Antibiotic Prophylaxis After Uncomplicated Ureteroscopic Stone Treatment : Is There a Difference ? 2012;26(2):122-5.
7. Concia E, Azzini AM. Aetiology and antibiotic resistance issues regarding urological procedures. 2014;14-23.
8. Lo C, Yang SS, Hsieh C, Chang S. Effectiveness of Prophylactic Antibiotics against Post-Ureteroscopic Lithotripsy Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. 2015;16(4):415-20.
9. Sabo EM, Stern JJ. Approach to Antimicrobial Prophylaxis for Urology Procedures in the Era of Increasing Fluoroquinolone Resistance. 2014;
10. Hsieh C, Yang SS, Lin C, Chang S. Are prophylactic antibiotics necessary in patients with preoperative sterile urine undergoing ureterorenoscopic lithotripsy ? 2014;275-80.
11. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters C a. Campbell-Walsh Urology 11th Edition. Campbell-Walsh Urol. 2016;2425-610.
12. Galarza IS, Vázquez D. Litiasis urinaria. *Medicine (Baltimore)*. 2011;10(83):5601-11.
13. Ferrer S, Bellerino E, Morales P. Actualizaciones Litiasis renal : criterios de estudio , derivación y tratamiento. *Form médica Contin en atención primaria*. 2015;22(6):301-11.
14. Guidelines 2020. 2020;
15. Ingimarsson JP, Krambeck AE. Diagnosis and Management of Nephrolithiasis. *Surg Clin NA*. 2016;96(3):517-32.
16. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;
17. Videla R. Urolithiasis. 2016;32:687-700.
18. Coninck V De, Keller EX, Somani B, Giusti G, Proietti S, Rodriguez M, et al.

- Complications of ureteroscopy : a complete overview. *World J Urol.* 2019;(0123456789).
19. Baboudjian M, Gondran B, Rony T, Pierre A, Sichez C, Akiki A, et al. Predictive risk factors of urinary tract infection following flexible ureteroscopy despite preoperative precautions to avoid infectious complications. *World J Urol.* 2019;(0123456789).
  20. Fan S, Gong B, Hao Z, Zhang L, Zhou J, Zhang Y, et al. Risk factors of infectious complications following flexible ureteroscopy with a holmium laser : a retrospective study. 2015;8(7):11252-9.
  21. Mirone V, Franco M. Clinical aspects of antimicrobial prophylaxis for invasive urological procedures. 2014;1-13.
  22. Ramos JA, Salinas DF, Osorio J, Ruano-ravina A. Antibiotic prophylaxis and its appropriate timing for urological surgical procedures in patients with asymptomatic bacteriuria : A systematic review. *Arab J Urol.* 2016;
  23. Wollin DA, Joyce AD, Gupta M, Wong MYC, Laguna P, Gravas S, et al. Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease. 2017;
  24. Deng T, Liu B, Duan X, Cai C, Zhao Z, Zhu W. Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy : a systematic review and meta-analysis of comparative studies. 2018;29-39.
  25. Dong L, Shan Q, Yun C, Lin H, Xing J, Wei L, et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureteroscopic stone removal : an investigator - driven prospective , multicenter , randomized , controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2017;
  26. Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G, Addressi AD, Krambeck A, et al. Postoperative Infection Rates in Patients with a Negative Baseline Urine Culture Undergoing Ureteroscopic Stone Removal : A Matched Case – Control Analysis on Antibiotic Prophylaxis from the CROES URS Global Study. 2014.
  27. Chew BH, Flannigan R, Kurtz M, Gershman B. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. 2015:1-6.
  28. Kim JW, Lee YJ, Chung J, Ha Y, Lee JN, Yoo ES, et al. Clinical characteristics of postoperative febrile urinary tract infections after ureteroscopic lithotripsy. 2018;335-41.
  29. Kim DS, Yoo KH, Jeon SH, Lee SH. Risk factors of febrile urinary tract infections following retrograde intrarenal surgery for renal stones. :1-4.

## 12. Administración del proyecto

### 12.1 Presupuesto

<b>Global</b>	
<b>Rubros</b>	<b>Total</b>
Personal	\$ 39.062.100
Equipos y software	\$ 3.200.000,00
Seguros	\$ 4.000.000,00
Servicios técnicos	\$ 4.000.000,00
Asistencias y viáticos	\$ 4.000.000
Publicaciones y patentes	\$ 4.500.000,00
<b>Total</b>	<b>\$ 54.762.100</b>

### 12.2 Cronograma

<b>1.1.1 ACTIVIDAD</b>	<b>M 1</b>	<b>M 2</b>	<b>M 3</b>	<b>M 4</b>	<b>M 5</b>	<b>M 6</b>	<b>M 7</b>	<b>M 8</b>	<b>M 9</b>	<b>M 10</b>	<b>M 11</b>	<b>M 12</b>	<b>M 13</b>	<b>M 14</b>
Elaboración, desarrollo y aprobación del protocolo de investigación	■	■												
Presentación, revisión y aprobación de comité de investigaciones Méderi y ética UR			■	■										
Recolección de información					■	■	■							
Verificación de la validez de la información y correcciones que tengan lugar							■	■	■					
Análisis estadístico										■	■			
Elaboración del informe final												■		

