



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

FOSFOMICINA DISÓDICA PERIOPERATORIA PARA PROFILAXIS DE
INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS EN EL POSTRASPLANTADO RENAL.
ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO EN
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
RODRIGO JESÚS ROSADO CANTO

TUTOR:
DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

Ciudad Universitaria, C.D. MX. abril 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. OBJETIVO DEL ESTUDIO	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	7
5. RESULTADOS	13
6. DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIÓN	19
8. BIBLIOGRAFÍA	20
9. ANEXOS	24

[Abreviaturas]

BA, bacteriuria asintomática; CUDJ, catéter ureteral doble-J; FOS, fosfomicina; ITT, análisis por intención de tratamiento; ITU, infección de vías urinarias; MDR, multidrogoresistente; PP, análisis por protocolo; RIC, rango intercuartilar; UFC/mL , unidades formadores de colonias/ mililitro; TR, trasplante renal; TMP/SMX, trimetoprim/sulfametoxazol; IV, intravenosa.

1.- Introducción

La infección de vías urinarias (ITU) es la complicación infecciosa más frecuente en receptores de trasplante renal (TR) durante el primer año, alcanzando una incidencia desde el 23% hasta 75%. (1,2) La bacteriuria asintomática (BA) y la ITU se asocian a complicaciones como pielonefritis del injerto, sepsis, rechazo agudo y disfunción en el injerto a largo plazo. (3-5) Recientemente se ha descrito que los episodios de ITU recurrente se asocian a peor supervivencia del injerto y del paciente comparado con los casos no recurrentes. (6)

Los factores de riesgo se clasifican en: relacionados al paciente (diabetes mellitus, anomalías anatómicas del tracto urinario) y relacionados al trasplante (tipo de inmunosupresión, tiempo de permanencia de la sonda urinaria (SU) y del catéter ureteral doble-J (CUDJ). (7,8) Se asume que los eventos de manipulación de la vía urinaria: colocación y retiro de SU o CUDJ están protegidos con la profilaxis antimicrobiana estándar con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), de hecho las recomendaciones de las guías clínicas sugieren una dosis de 160/800 mg cada 24 hr en los primeros 6 meses después del TR (9).

2.- Justificación

En nuestro centro, la incidencia de ITU en receptores de TR se ha mantenido estable entre el 30 y 36% a pesar de la profilaxis antimicrobiana con TMP/SMX (7, 10); la alta incidencia se explica en parte por la resistencia actual a TMP/SMX en México y otras regiones del mundo, esta es mayor del 80% para *Escherichia coli* en aislados de orina, condición que desalienta a continuar su uso como agente profiláctico de ITU. (11-13) Por lo anterior, existe la necesidad urgente de implementar nuevas estrategias de profilaxis en los períodos de intervención que están asociados a mayor riesgo de ITU post TR.

Por otro lado, la fosfomicina (FOS) permanece contra la mayoría de las enterobacterias aisladas en orina de receptores de TR, incluso aquellas con un perfil de susceptibilidad multidrogo-resistente (MDR), por lo que el uso alternativo de este antibiótico parece apropiado y atractivo. (13) FOS posee un mecanismo de acción único que no comparte con otras familias de antibióticos y que a su vez no existe un mecanismo de resistencia cruzado, su eficacia se ha probado en varios ensayos clínicos en sujetos con ITU, particularmente en aquellos causados por bacterias MDR. (14)

3.- Objetivo del estudio.

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de FOS en el periodo perioperatorio en tres momentos específicos: antes de la colocación y retiro de la SU y previo a la extracción del CUDJ; lo anterior, con la finalidad de prevenir eventos de ITU y BA en comparación con la profilaxis estándar con TMP/SMX durante las primeras siete semanas después del TR.

4.- Material y métodos

Diseño del estudio y selección de sujetos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo entre septiembre de 2016 y noviembre de 2017 en un centro de referencia de tercer nivel en la Ciudad de México. Se seleccionaron a sujetos candidatos a TR mayores de 18 años, excluyéndose aquellos con alergia conocida a TMP/SMX o FOS, se eliminaron a los sujetos que permanecieran con la SU y CUDJ, más allá del día 15 y 30 post TR, respectivamente. El protocolo contó con la aprobación de los Comités de Ética e Investigación de nuestro centro y se obtuvo un consentimiento informado de cada uno de los sujetos en conformidad a la Declaración de Helsinki; se obtuvo aprobación de la COFEPRIS (163300410A0059) y se registró en el portal de ClinicalTrials.gov (NCT03235947).

Sorteo y cegamiento

El sorteo de participantes lo realizó un grupo de colaboradores ajeno al reclutamiento y seguimiento, éste se efectuó mediante un software en línea, fue estratificado por género y se asignó en grupos paralelos en proporción 1:1 y en bloques de 4. Cada participante fue asignado a recibir FOS disódica intravenosa (IV) en el periodo perioperatorio (grupo FOS) o solución IV placebo (grupo Placebo). Como parte del protocolo, todos los sujetos recibieron la profilaxis estándar recomendada para ITU con TMP/SMX 160/800 mg vía oral cada 24 hr, una vez que la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por la fórmula propuesta por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* era igual o mayor de 30 mL/min/1.73m².

El departamento de farmacia fue el encargado de resguardar de forma confidencial la hoja del sorteo y de la preparación del medicamento. Se utilizaron bolsas de solución salina al 0.9% de 100 mL etiquetadas con el número de cada sujeto y cuando la asignación correspondía al brazo experimental se diluía en la bolsa de solución un frasco de 4 gr de FOS disódica mediante técnica estéril. Al final, el aspecto de las bolsas era indistinguible para cada brazo y se le entregaba al personal de enfermería asignado para su administración IV, quienes también estaban cegados.

Intervención y seguimiento

Una vez firmado el consentimiento informado, en la visita basal se realizó una entrevista y exploración física, se extrajeron muestras sanguíneas para estudios de biometría

hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática. Los sujetos asignados al grupo FOS recibieron tres dosis de 4 gr cada una de FOS disódica, diluida en 100 mL de solución salina al 0.9% para su administración IV durante 30 minutos. Las 3 dosis fueron administradas con el siguiente orden: la primera antes de la colocación de SU previo a la cirugía de TR, la segunda antes del retiro de la SU y la última previo al retiro del CUDJ. El grupo placebo recibió 100 mL de solución salina al 0.9% IV con la misma velocidad y temporalidad que el grupo experimental. Posterior a su administración, el intervalo de tiempo máximo permitido entre la aplicación de la solución IV y los procedimientos fue de 3 horas. La profilaxis para la cirugía de TR fue con cefalotina (1gr, una sola dosis IV) al momento de la inducción anestésica. La SU se instaló mediante técnica estéril por personal de enfermería previamente entrenado; a todos los participantes se les colocó CUDJ y fue decisión del equipo quirúrgico si se realizaba anastomosis extra o intravesical. Se estableció como tiempo de retiro a partir del día 2 y 14 después de la cirugía de TR, para la SU y CUDJ respectivamente.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, antes del TR a todos los sujetos se les realizó prueba cruzada por citotoxicidad dependiente de complemento y aquellos sujetos con anticuerpos donante específico (ADE) preformados se requería adicionalmente una prueba cruzada negativa por citometría de flujo. Los pacientes con riesgo inmunológico alto (presencia de ADE preformados, donante fallecido o retrasplante) recibieron inducción con globulina antitimocito (Timoglobulina ®) a dosis de 4.5 mg/kg dividido en tres dosis diarias en días consecutivos, el resto recibió inducción con Basiliximab 20 mg en los días 0 y al día 4 después del TR. Los sujetos que compartían dos haplotipos con su donante no recibieron inmunosupresión de inducción. La terapia inmunosupresora de mantenimiento consistió en triple terapia con tacrolimus, mofetilmicofenolato y prednisona en todos los casos como lo establece el protocolo institucional.

El plan de seguimiento fue idéntico para ambos grupos y el cumplimiento en la toma de urocultivos fue estricto con la finalidad de documentar todos los eventos de BA o ITU. El protocolo incluyó cuatro visitas de seguimiento y el mismo número de urocultivos, estos últimos se obtuvieron de chorro medio mediante técnica estéril. En cada visita se realizaba interrogatorio y exploración física dirigida para buscar síntomas o signos de ITU, eventos adversos relacionados con FOS o TMP/SMX, así como el conteo de tabletas de TMP/SMX para valorar adherencia. El orden de la toma de urocultivos fue el siguiente: el primero se realizó a las 48 h después del retiro de la SU; el segundo se obtuvo en la

primera visita de seguimiento, realizada entre el día 15 a 25 después del TR, antes del retiro del CUDJ; el tercero coincidió con la segunda visita a las cuatro semanas después del TR y el cuarto en la tercera visita, a las seis semanas del TR; finalmente la visita de cierre fue a las siete semanas del TR. Se obtuvieron urocultivos adicionales en sujetos que presentaban síntomas o signos de ITU en cualquier momento del seguimiento y en aquellos que se encontraban bajo antibioticoterapia al momento de las visitas, la toma del urocultivo se difirió hasta el término del tratamiento. Todos los episodios de BA e ITU recibieron tratamiento antibiótico ajustado a susceptibilidad con una duración entre 7 a 14 días, respectivamente. Si bien el tratamiento de la BA en receptores de TR es un tópico controversial, las últimas guías clínicas y ensayos clínicos publicados recientemente recomiendan dar tratamiento en los primeros 2 a 3 meses después del TR. (2,15)

Definiciones clínicas

Se definió como bacteriuria significativa en mujeres como 2 urocultivos consecutivos con aislamiento de la misma cepa bacteriana con cuenta $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL), en hombres un solo urocultivo con la mismas UFC/mL fue suficiente para el diagnóstico. (16) Para establecer el diagnóstico de BA se requirió la presencia de bacteriuria significativa sin síntomas o signos de ITU. El diagnóstico de ITU incluyó todos los episodios sintomáticos de la vía urinaria (disuria, frecuencia, tenesmo vesical, dolor suprapúbico y/o fiebre) más un urocultivo con aislamiento $\geq 10^5$ UFC/mL. Pielonefritis aguda se definió por la presencia de fiebre, urocultivo con aislamiento $\geq 10^5$ y/o bacteremia con alguno de los siguientes: dolor lumbar, dolor en el injerto o síntomas irritativos de la vía urinaria baja. (16) Se definió cura bacteriológica como la ausencia de la bacteria aislada en el urocultivo previo al tratamiento (la misma especie con el mismo perfil de susceptibilidad) una vez que el tratamiento antimicrobiano había concluido. Aquellos aislados con falta de susceptibilidad a por lo menos un agente en tres o más categorías de antibióticos fueron catalogados como multidrogo-resistentes (MDR). (17) Se definió como episodio recurrente en los casos con >1 episodio de ITU o BA durante el estudio, independiente de la bacteria aislada pero con cura bacteriológica después de tratamiento antibiótico en el episodio previo.

Los sujetos que requirieron diálisis durante la primera semana después del trasplante fueron definidos como casos con función retardada del injerto. Ante una elevación de creatinina sin una etiología evidente, se realizó biopsia renal y se definió rechazo agudo de acuerdo a la clasificación histológica de Banff 2013. (18) Hospitalización debida a ITU

se definió por cualquier evento de ITU que ameritó internamiento hospitalario o bien que teniendo otro motivo de hospitalización desarrolló ITU que requirió antibioticoterapia IV. Infección por *C. difficile* se definió como la presencia de tres o más evacuaciones disminuidas en consistencia en 24 hrs más una prueba positiva en heces para *C. difficile* toxigénica. (19)

Desenlaces

El desenlace primario del estudio fue la comparación de la media del número de episodios de ITU o BA por paciente en ambos brazos de tratamiento en las primeras siete semanas después del TR. Decidimos elegir el número total de episodios (episodios nuevos y recurrentes) y no la incidencia acumulada ya que los episodios recurrentes de ITU y BA se asocian a peores desenlaces comparados con los episodios únicos. (3,6).

El desenlace secundario fue comparar el periodo de tiempo al primer episodio de ITU o BA. Otros desenlaces secundarios fueron comparar la incidencia de ITU, BA, pielonefritis, bacteremia, hospitalización por ITU, infección por *C. difficile* y bacterias MDR. Los desenlaces de seguridad incluyeron eventos adversos relacionados con sobrecarga de volumen, eventos hematológicos, gastrointestinales, incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte.

Métodos microbiológicos

Las muestras de orina fueron procesadas en la primera hora después de su obtención, con un asa calibrada de 1 microlitro se colectó la muestra, se inoculó en agar de sangre humana y se estrió en forma radial para realizar la cuantificación de UFC; asimismo, otra alícuota se inoculó en agar MacConkey y se estrió en forma cruzada. Los agares se incubaron a 35°C, durante toda la noche. En caso de haber desarrollo microbiano, se cuantificó el número de UFC/mL. Las pruebas de identificación y susceptibilidad se realizaron con el Sistema Automatizado Vitek 2XL (BioMérieux, Lyon, Francia), usando las tarjetas de identificación correspondientes: AST-N285 para bacilos Gram negativos y AST-591 para cocos Gram positivos, los ensayos se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados de identificación y susceptibilidad se analizaron en forma automatizada por el "Sistema Experto Avanzado", software versión 7.01 y fueron interpretados de acuerdo con la guía M100, *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* del *Clinical & Laboratory Standards Institute, 27th Edition, 2017* (20). La susceptibilidad a FOS se determinó por la técnica de Kirby-Bauer (difusión por disco) en placas de agar Mueller-Hinton suplementadas con cationes (CLSI, M02-A12) (21); una

suspensión bacteriana fue inoculada en 0.5 mL McFarland y se utilizó un disco de FOS (200 µg) suplementado con glucosa-6-fosfato (50 µg). La interpretación de los halos de inhibición en aislados de *E.coli* y *Enterococcus faecalis* con base a los criterios de CLSI M100, 27th. Las cepas de referencia utilizadas como controles fueron *E. coli* ATCC 25922 y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

La susceptibilidad a FOS fue confirmada con el método de microdilución en caldo *in house prepared* (con base al documento CLSI, M07-A10) para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) en aislados de *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus* spp. (22) Para realizar la CIM, se utilizó el caldo de Mueller Hinton suplementado con cationes y glucosa-6-fosfato (25 µg/mL) y como cepas de referencia para controlar los ensayos, se usaron *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Los resultados se interpretaron de acuerdo con los criterios del CLSI (M100, 27th) y con base a los criterios del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) 2017. (20,23)

Tamaño de la muestra

El año previo al estudio, la media de episodios por paciente en las primeras 7 semanas después del TR fue 0.83 episodios/paciente. Con la hipótesis de una reducción a 0.40 episodios por paciente en el brazo experimental, utilizando la fórmula de comparación de medias con un poder del 80% y un error tipo I del 0.05, calculamos 40 sujetos por brazo de tratamiento; asumiendo un 2% de pérdidas de seguimiento, estimamos un tamaño de muestra total de 82 sujetos.

Análisis estadístico

Los desenlaces se analizaron por intención de tratamiento (ITT), en este se incluyeron a todos los sujetos que fueron sorteados; de forma secundaria, se realizó análisis por protocolo (PP), que incluyó solo a los sujetos que recibieron la intervención de forma estricta y completa. Se utilizó estadística descriptiva: frecuencias relativas y porcentajes para variables categóricas, así como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil (RIC) o bien valores mínimos y máximos en el caso de variables continuas de acuerdo a su distribución. Para comparaciones entre grupos se utilizó la prueba de Chi² o prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las variables continuas con distribución normal y anormal fueron analizadas con la prueba t de Student y U de Mann-Whitney, respectivamente. Los análisis dependientes de tiempo se presentaron mediante

curvas de Kaplan-Meier y los resultados fueron comparados por el método de Log Rank. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05 a dos colas para todos los análisis. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 13 (College Station, TX).

5.- Resultados

Entre septiembre de 2016 y septiembre de 2017 invitamos a 83 sujetos potencialmente elegibles a participar, solo un sujeto declinó. Se sortearon a 82 sujetos, 41 al grupo FOS y 41 al grupo placebo (Figura 1). Cinco sujetos fueron eliminados después del sorteo, uno en el grupo FOS por disfunción del injerto secundaria a estenosis de la anastomosis arterial que ameritó permanencia del CUDJ mas de 30 días; cuatro sujetos fueron eliminados del grupo placebo: un paciente presentó estenosis uretral y ameritó SU por mas de 15 días, otro paciente presentó disfunción aguda del injerto secundaria a estenosis de la anastomosis arterial y permaneció con CUDJ por más de 30 días y dos sujetos presentaron dehiscencia de la anastomosis uretero-vesical y también permanecieron con CUDJ por más de 30 días; de tal forma que para el análisis PP, se incluyeron 40 sujetos en el grupo FOS y 37 sujetos en el grupo placebo. No hubo pérdidas de seguimiento. La media de edad de los participantes fue de 41 años (rango 19 a 75 años), 63.4% fueron hombres, 44 (53.7%) sujetos recibieron TR de donante fallecido y el 68.3% recibió inducción con Timoglobulina; se observó mayor frecuencia de ADEs preformados en el grupo FOS (46.3% versus 19.5%, $p=0.01$); la mediana de tiempo para el retiro de la SU fue de 3 días (rango 2-8 días), el inició de profilaxis con TMP/SMX fue 4 días (rango 1-19 días) y el tiempo de permanencia del CUDJ fue 22 días (rango 14 a 30 días), no se observó diferencia entre los grupos en estas características. Otras condiciones basales de la población y comparaciones entre grupos se muestran en la Tabla 1.

Desenlaces

Durante el seguimiento se observaron 37 eventos (16 de BA y 21 de ITU) en 28 sujetos, lo que corresponde a 0.45 eventos/paciente, tomando en cuenta toda la cohorte; 19 sujetos presentaron un solo evento y 9 sujetos tuvieron eventos recurrentes. La mediana de tiempo al primer evento de BA o ITU fue de 25.5 días (rango 4-45 días).

El desenlace principal, la media de episodios de BA e ITU por paciente fue significativamente menor en el grupo FOS comparado con el grupo placebo (ITT, 0.29 eventos/paciente *versus* 0.60 eventos/paciente, $p = 0.04$; PP, 0.3 eventos/paciente *versus* 0.67 eventos/paciente, $p = 0.02$). (Figura 2) El grupo FOS presentó mayor tiempo libre de evento (BA e ITU) comparado con el grupo placebo (ITT, $p = 0.043$; PP, $p = 0.029$, Figura 3); esta diferencia fue a expensas de mayor tiempo libre de ITU (ITT, $p = 0.001$; PP, $p < 0.001$, Figura 4) ya que no se observó diferencia en el tiempo libre de BA (ITT, $p = 0.940$;

PP, $p = 0.872$, Figura 5). La incidencia global de ITU fue del 21.9%, significativamente menor en el grupo FOS (ITT, 7.3% *versus* 36.6%, $p = 0.001$; PP, 7.5% *versus* 40.5% $p = 0.001$), la incidencia global de BA fue del 17% y no se encontró diferencia entre ambos grupos (ITT, 17%, *versus* 17%, $p = 1$; PP, 17.5% *versus* 18.9%, $p = 0.87$).

La incidencia global de hospitalización por ITU fue de 9.8%, observándose una tendencia a ser menor en el grupo FOS (ITT, 2.4% *versus* 17.1% $p = 0.057$; PP, 2.5% *versus* 18.9%, $p = 0.025$); se presentaron siete casos de pielonefritis aguda (incidencia global del 8.5%) con una tendencia a ser menor en el grupo FOS en el análisis PP (ITT, 2.4% *versus* 14.5% $p = 1$; PP, 2.5% *versus* 16.2% $p = 0.051$); la incidencia de bacteremia e infección por bacterias MDR fue similar entre ambos grupos, los resultados obtenidos con respecto a los desenlaces del estudio se muestran en la Tabla 2.

Eventos adversos

No hubo casos de pérdida de injerto o muertes. El apego a la profilaxis estándar con TMP/SMX fue de 98.7% en el grupo FOS y 96.6% en el grupo placebo ($p = 0.22$). Se observaron 8 casos de diarrea, 6 en el grupo FOS y 2 en el brazo placebo ($p = 0.20$), de estos fueron 2 casos de diarrea por *C. difficile*, uno en cada brazo de tratamiento. Se presentaron dos episodios de sobrecarga de volumen, un sujeto del grupo FOS que presentó edema pulmonar y acidosis respiratoria en el postquirúrgico que mejoró con ventilación mecánica no invasiva; un sujeto del grupo control presentó derrame pericárdico sin compromiso hemodinámico que mejoró espontáneamente. El evento adverso más frecuente fue leucopenia, con 15 casos en total, 9 en el grupo FOS y 6 en el grupo placebo ($p = 0.39$). El resto de los eventos adversos se describen en la Tabla 3.

Hallazgos microbiológicos

En el periodo de seguimiento se documentaron 39 aislados (13 en el grupo FOS y 26 en el grupo placebo) en los 37 eventos de ITU y BA. De forma global, *E. coli* y *Klebsiella spp.* fueron las bacterias más frecuentes, con 15 aislados cada una (38.5%), seguido de 4 aislados de *Morganella morganii* (10.2%); los aislados se distribuyeron de forma similar entre ambos grupos (Tabla 4). *Enterobacter cloacae* se presentó solo en el grupo FOS en 2 aislados; de la misma forma, *Providencia rettgeri* se aisló en un solo caso en el grupo de FOS. *Enterococcus spp.* y *Proteus mirabilis* fueron responsables de un episodio cada uno en el grupo placebo.

La susceptibilidad de los aislados a FOS fue de 72% (grupo FOS 62% y grupo placebo 77%, $p = 0.45$); la susceptibilidad a TMP/SMX fue del 5% (grupo FOS 8% y grupo placebo 4%, $p = 1$). La susceptibilidad de *E. coli* a FOS fue universal; el 67% de los aislados de *Klebsiella spp* fue susceptible a FOS (grupo FOS 80% y grupo placebo 60%, $p=0.6$). Los aislados de *Morganella morganii* y *Enterobacter cloacae* fueron resistentes a FOS; los aislados de *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri* y *Enterococcus spp.* fueron sensibles a FOS. Se obtuvieron 19 (48.7%) aislados productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en toda la cohorte (6/13 en el grupo FOS y 13/26 en el grupo placebo, $p = 0.82$). Diez de los 15 aislados de *E. coli* (66.7%) eran productores de BLEE, los cuales se distribuyeron de forma similar entre los grupos (2/3 en el grupo FOS y 8/12 en el grupo placebo, $p = 1$); todas las *E. coli* productoras de BLEE fueron susceptibles a FOS y solo un aislado del grupo placebo fue susceptible a TMP/SMX. De forma global, nueve de los 15 aislados de *Klebsiella spp* fueron productores de BLEE (60%), 4/5 en el grupo FOS y 5/10 en el grupo placebo ($p = 0.26$); tres de los 4 aislados de *Klebsiella spp* BLEE en el grupo FOS (75%) y tres de 5 en el grupo placebo (60%) fueron susceptibles a FOS ($p = 0.63$); ningún aislado de *Klebsiella spp* productor de BLEE fue susceptible a TMP/SMX.

6.- Discusión

Los resultados de este ensayo clínico demuestran que administrar FOS profiláctica previo a los eventos de manipulación de la vía urinaria además de la profilaxis estándar con TMP/SMX reduce la incidencia de ITU en las primeras 7 semanas después del TR. Nuestro grupo de investigadores, en un estudio previo identificó que la mediana de tiempo para el primer episodio de ITU era durante la primera semana después del TR; aunque no se puede establecer una relación causal, era plausible que dichos eventos estuvieran asociados a la manipulación y a la presencia de dispositivos en la vía urinaria. (24)

El beneficio que confirió la estrategia perioperatoria con FOS en el desenlace compuesto fue a expensas de una reducción en los episodios de ITU y no de BA. Si bien, la evidencia actual apoya a que no debe investigarse y tratarse los episodios de BA, esto es cierto para los episodios que se presentan después de las primeras 8 semanas post TR, antes de ese tiempo la importancia de la BA como factor de riesgo es incierta y en las últimas guías de práctica de la sociedad americana de trasplantes (AST) recomiendan indicar tratamiento (2, 25), por ese motivo decidimos incluir los episodios de BA dentro de nuestro desenlace principal. La incidencia de BA (17% en ambos grupos) y el tiempo al primer evento de BA fueron igual en ambos grupos, la profilaxis antimicrobiana no evitó los episodios de crecimiento bacteriano en este escenario subclínico en el periodo posquirúrgico temprano. Aún falta determinar si en este periodo la BA confiere más riesgo de ITU.

La punta de la SU se coloniza aun en períodos cortos de permanencia y su retiro podría estar acompañado de liberación de bacterias. (26) En población general se estima que el riesgo de ITU incrementa del 3-7% por cada día que la SU permanece *in situ*, de hecho la permanencia por más de 7 días en receptores de TR es un factor de riesgo independiente asociado a ITU. (5,27) La profilaxis antimicrobiana ha demostrado disminuir los eventos de ITU que se presentan después del retiro de la SU; en un metaanálisis en población no trasplantada que incluyó seis ensayos clínicos sorteados y un estudio comparativo observacional, concluyó que los sujetos que recibieron antibiótico profiláctico al momento del retiro de la SU tuvieron una reducción absoluta de 5.8% en eventos de ITU, siendo el subgrupo de sujetos posquirúrgicos los que se beneficiaron de dicha maniobra. (28) Este beneficio fue consistente con la reducción en la incidencia de ITU observada en nuestro estudio. Sin embargo, en receptores de TR no existe un consenso respecto a la indicación de profilaxis perioperatoria, algunos reportes sugieren que el uso de ceftriaxona en el

periodo perioperatorio puede ser efectiva para reducir los eventos de ITU, sin embargo esta estrategia preventiva se asocia a la aparición de bacterias productoras de BLEE. (29-31).

Con respecto al uso de quinolonas, en un ensayo clínico donde se administró ciprofloxacino un día previo y el día del retiro de la SU se observó disminución en la incidencia de ITU del 40%; la eficacia de la maniobra fue similar a nuestros resultados, donde se alcanzó una reducción en la incidencia de ITU del 36% al 7.3% en el análisis por ITT. (26) Evidencia observacional sugiere que el uso profiláctico de TMP/SMX más ofloxacino por tres meses *versus* únicamente TMP/SMX, se asocia a menor incidencia de ITU y pielonefritis del injerto, sin embargo con el uso de ofloxacino se incrementó la frecuencia de *Pseudomonas* resistentes a quinolonas, condición que limita esta estrategia. (32)

En nuestra cohorte, la mediana de tiempo de retiro del CUDJ fue aproximadamente 22 días (rango de 14 a 30), se presentaron solo dos episodios de dehiscencia de la anastomosis uretero-vesical (2.4%), similar a lo previamente reportado (0-4%) en receptores de TR con CUDJ con tiempo de permanencia de por lo menos 2 semanas. (33) El CUDJ *per se* y el tiempo de su permanencia se asocian a mayor riesgo de UTI, de hecho en un ensayo clínico reciente que comparó el retiro de CUDJ temprano sin cistoscopia *versus* tardío con cistoscopia en receptores de TR (día 5 *versus* 6 semanas post TR, respectivamente), el grupo de retiro temprano presentó menor incidencia de ITU (7.6 *versus* 24.6%). Si bien este estudio no contó con el tamaño de muestra suficiente para comparar incidencia de complicaciones urológicas, el grupo de retiro temprano presentó mayor frecuencia de re-intervención postoperatoria (quirúrgica, cistoscópica o por radiología intervencionista) comparado con el retiro tardío (7.5% *versus* 0.79%, $p=0.035$); con estos resultados, el tiempo óptimo de retiro de CUDJ, es decir aquel que ofrezca un balance entre riesgo de ITU y eventos de complicaciones urológicas aún es incierto. (34,35)

No existen ensayos clínicos en receptores de TR que evalúen el uso de antimicrobianos previo al retiro del CUDJ; en un reporte retrospectivo reciente, se observó que la profilaxis antimicrobiana no disminuyó la incidencia de ITU después del retiro del CUDJ (36). De acuerdo a las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana de Urología, sugieren que la profilaxis antimicrobiana previo a una cisto-uretroscopia estaría justificada únicamente en sujetos con factores de riesgo, tales como anomalías de la vía urinaria

o inmunosupresión concomitante (37); por lo anterior, creemos razonable que la profilaxis antimicrobiana antes del retiro del CUDJ sería razonable en los receptores de TR ya que se encuentran con una cirugía reciente que involucra manipulación de la vía urinaria y bajo terapia de inmunosupresión a dosis altas.

Una gran preocupación respecto a las ITU en el receptor de TR, es la transición en el patrón de susceptibilidad de los microorganismos causales. En el reporte de Origüen et al. (13), la FOS fue el único antibiótico que mantuvo actividad contra la mayoría de las enterobacterias causales de ITU, con tasas de susceptibilidad entre 85-90% en un periodo de once años; en toda la cohorte la susceptibilidad a FOS fue del 72% y la de TMP/SMX sólo del 5%, es muy probable que el éxito de la estrategia experimental perioperatoria se explique en buena parte por este espectro diferente de susceptibilidad.

Finalmente, no se observaron mas eventos adversos en el grupo experimental, la incidencia de eventos relacionados a la carga de sodio IV y los casos de diarrea por *C. difficile* fueron similares entre ambos grupos.

7.- Conclusión

La adición de FOS al esquema de profilaxis estándar con TMP/SMX es una estrategia eficaz y segura para reducir los episodios de infección de vías urinarias en las primeras 7 semanas después del trasplante renal.

8.- Bibliografía

- 1.- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20: 401–409.
- 2.- Parasuraman R, Julian K and AST Infectious Disease Community Practice. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 327-336.
- 3.- Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010; 78: 774-781.
- 4.- Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transplant Infect Dis* 2014; 16: 605–615.
- 5.- Lee JR, Bang H, Dadhania D, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* 2013; 96: 732-738.
- 6.- Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Oct 1;32(10):1758-1766.
- 7.- Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberú J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 280-281.
- 8.- de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 252-264.
- 9.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: s1-155.
- 10.- Figueroa-Sánchez G, Arreola-Guerra JM, Morales-Buenrostro LE. [Risk factors for urinary tract infection in the early renal transplant period]. *Rev Mex Traspl* 2012; 1: 22-28.
- 11.- Figueroa-Sánchez G, Arreola-Guerra JM, Morales-Buenrostro LE. Time of presentation and antimicrobial resistance pattern of urinary tract infection in the early period after kidney transplantation. *Rev Mex Traspl* 2016; 5: 20-26.

- 12.- Kawecki D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc* 2011; 43: 2991-2993.
- 13.- Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016 Aug;18(4):575-84
- 14.- Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43-50.
- 15.- Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, Mérida E, Ruiz-Merlo T, Morales-Cartagena A, Pérez-Jacoiste Asín MA, García-Reyne A, San Juan R, Orellana MÁ, Andrés A, Aguado JM. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2943-2953.
- 16.- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643–654.
- 17.- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281.
- 18.- Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al; Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):272-83.
- 19.- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067–1079.
- 20.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Document M100, 27th Edition. 2017.

- 21.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard-twelfth edition; Document M02-A12, 2015.
- 22.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; approved standard-tenth edition; Document M07-A10, 2015.
- 23.- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoint. Breakpoint tables for bacteria. Version 7.0, 2017. http://eucast.org/clinical_breakpoints/
- 24.- Arreola-Guerra J, Morales-Buenrostro L, Arvizu-Hernandez M, Mancilla-Urrea E, Maria P, Vilatoba-Chapa M, Alberu J, Sifuentes-Osornio J. Prophylaxis of Post-Renal Transplant Urinary Tract Infection With Fosfomycin Trometamol. A Controlled, Randomized Clinical Trial (Intermediate Analysis) [abstract]. *Am J Transplant*. 2015; 15 (suppl 3).
- 25.- Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD011357. doi: 10.1002/14651858.CD011357.pub2.
- 26.- Wolters HH, Palmes D, Lordugin E, Bahde R, Senninger N, Hölzen JP, Kepschull L. Antibiotic prophylaxis at urinary catheter removal prevents urinary tract infection after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Dec;46(10):3463-5.
- 27.- Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Oct;29 Suppl 1:S41-50.
- 28.- Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, Trautner BW; CDC Prevention Epicenters Program. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 11;346:f3147.
- 29.- Robles NR, Gallego E, Anaya F, Franco A, and Valderrabano F. [Antibiotic prophylaxis before kidney transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990; 8(2): 74-77.
- 30.- Capocasale E, De Vecchi E, Mazzoni MP et al. Surgical site and early urinary tract infections in 1000 kidney transplants with antimicrobial perioperative prophylaxis. *Transplant Proc* 2014; 46(10): 3455-3458.

- 31.- Pouladfar G, Jafarpour Z, Hosseini SA, Janghorban P, and Roozbeh J. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance detected in bacteriuria following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47(4): 1131-1135.
- 32.- Rafat C, Vimont S, Ancel PY et al. Ofloxacin: new applications for the prevention of urinary tract infections in renal graft recipients. *Transpl Infect Dis* 2011; 13(4): 344- 352.
- 33.- Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 17;(6):CD004925.
- 34.- Patel P, Rebollo-Mesa I, Ryan E, Sinha MD, Marks SD, Banga N, et al. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant.* 2017 Aug;17(8):2129-2138.
- 35.- Richards JA, Jones K, Moinuddin Z, Pettigrew GJ. Response to: Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant.* 2017 Nov;17(11):2990.
- 36.- Gregg JR, Kang CL, Talbot TR, Moore D, Herrell SD, Dmochowski R, Barocas DA. Symptomatic Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients after Cystoscopy for Ureteral Stent Removal. *Urol Pract.* 2017 Sep;4(5):405-411.
- 37.- Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ; Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis Best Practice Policy Panel. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1379-90.

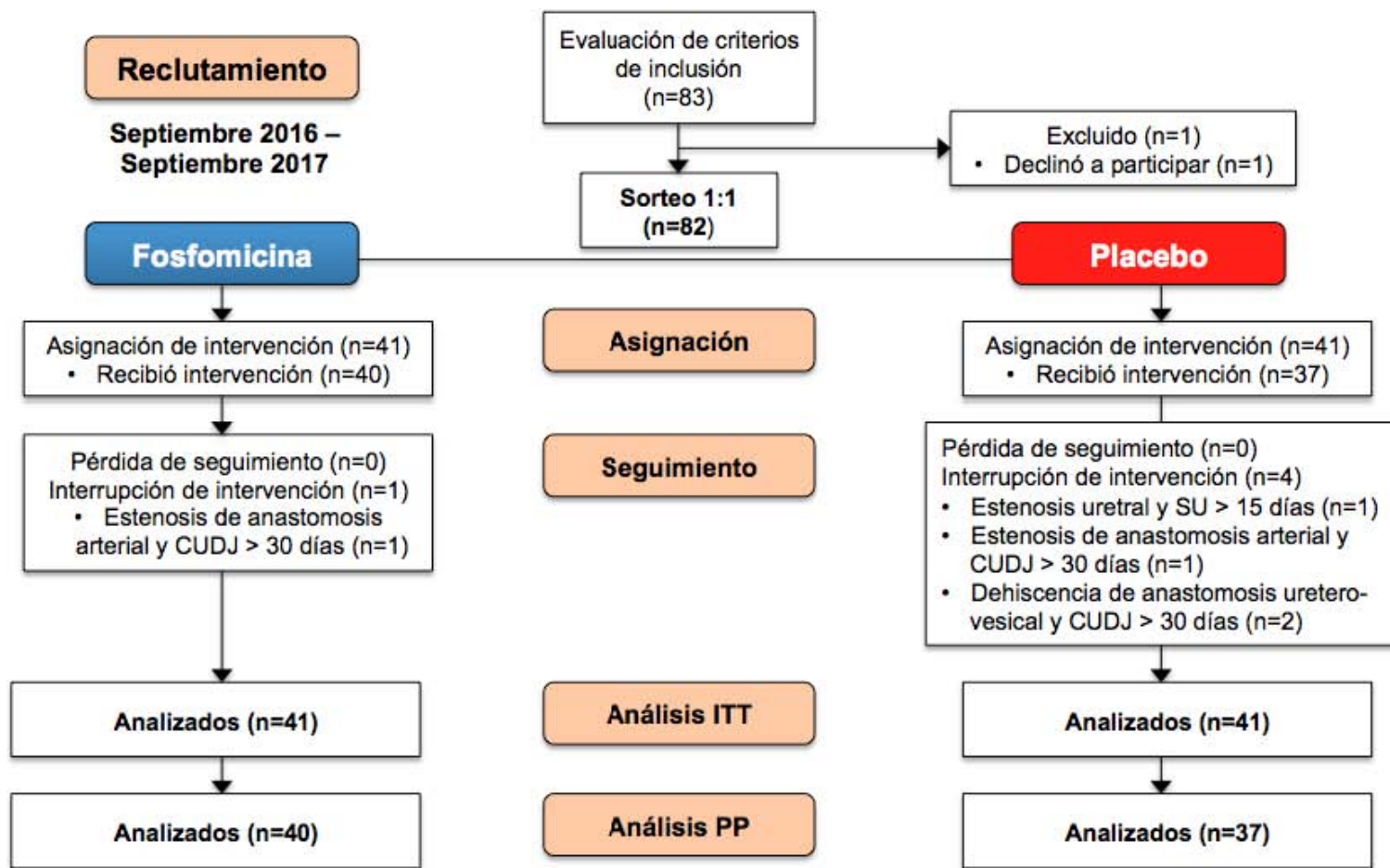


Figura 1. Diagrama CONSORT de flujo de sujetos. CUDJ, catéter ureteral doble J; ITT, intención de tratamiento; PP, por protocolo; SU, sonda urinaria.

Tabla 1. Características basales de los sujetos

Característica	Global (N=82)	FOS (N= 41)	Placebo (N= 41)	Valor p
Edad, años, media (\pm DE)	41 (\pm 15)	41.9 (\pm 16)	40.2 (\pm 14)	0.6
Mujeres, n (%)	30 (36.6)	14 (34)	16 (39)	0.64
Causa de ERC, n (%)				0.3
Desconocida	46 (56.1)	20 (48.8)	26 (63.4)	
Nefropatía diabética	15 (18.3)	9 (21.9)	6 (14.6)	
Nefritis lúpica	5 (6.1)	4 (9.8)	1 (2.4)	
Ploquistosis	5 (6.1)	4 (9.8)	1 (2.4)	
Glomerulonefritis	4 (4.9)	1 (2.4)	3 (7.3)	
Otras	7 (8.5)	3 (7.3)	4 (9.8)	
Diabetes mellitus antes del TR, n (%)	18 (21.9)	10 (24.3)	8 (19.5)	0.59
Trasplante renal previo, n (%)	10 (12.2)	2 (4.8)	8 (19.5)	0.088
Tiempo en diálisis, meses, mediana (RIC)	32 (18-48)	24 (12-48)	36 (24-72)	0.069
Edad del donante, años media (\pm DE)	40.8 (\pm 14)	43.1 (\pm 13.7)	38.5 (\pm 14)	0.13
Donante fallecido, n (%)	44 (53.7)	23 (56.1)	21 (51.2)	0.65
Tiempo de isquemia fría, minutos, mediana (RIC)	750 (46-1200)	840 (44-1378)	720 (49-992)	0.29
Anticuerpos donante específico antes del TR, n (%)	27 (32.9)	19 (46.3)	8 (19.5)	0.01
Inducción con Timoglobulina, n (%)	56 (68.3)	31 (75.6)	25 (60.9)	0.15
Riesgo alto para CMV, n (%)	8 (9.8)	4 (9.8)	4 (9.8)	1.0

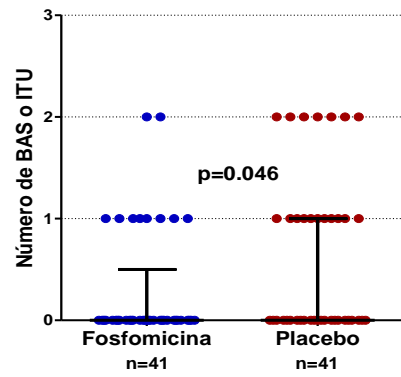
Tabla 1. Características basales de los sujetos (*continuación*)

Característica	Global (N=82)	FOS (N= 41)	Placebo (N= 41)	Valor p
Días de hospitalización por cirugía de TR, mediana (min-max)	7 (5-21)	7 (5-21)	7 (5-15)	0.84
Función retardada del injerto, n (%)	7 (8.5)	2 (8.5)	5 (12.2)	0.43
Días de permanencia de SU, mediana (min-max)	3 (2-8)	3 (2-6)	3 (2-8)	0.53
Días de inicio de profilaxis con TMP/SMX, mediana (min-max)	4 (1-19)	5 (1-17)	4 (2-19)	0.058
Días de permanencia de CUDJ, mediana (min-max)	22 (14-30)	22 (14-30)	22 (15-29)	0.894

CMV, citomegalovirus; CUDJ, catéter ureteral doble J; ERC, enfermedad renal crónica; DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartil; SU, sonda urinaria; TMP/SMX, trimetoprim/sulfametoxazol; TR, trasplante renal

Figura 2. Número de eventos de BA o ITU por grupo de intervención. A, análisis por intención de tratamiento; B análisis por protocolo.

A



B

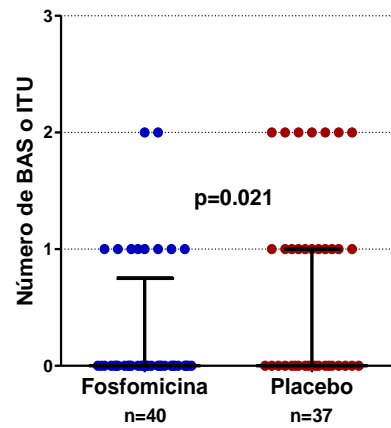
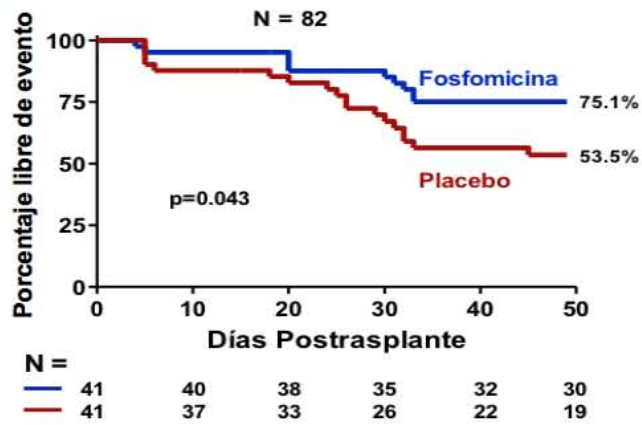


Tabla 2. Desenlaces primarios y secundarios

Desenlaces	Análisis por intención de tratamiento				Análisis por protocolo			
	Global (N=82)	FOS (N=41)	Placebo (N=41)	Valor <i>p</i>	Global (N=77)	FOS (N=40)	Placebo (N=37)	Valor <i>p</i>
Número de eventos de BA e ITU, (media episodios/paciente)	37 (0.45)	12 (0.29)	25 (0.60)	0.044	37 (0.48)	12 (0.3)	25 (0.67)	0.02
Incidencia de ITU, n (%)	18 (21.9)	3 (7.3)	15 (36.6)	0.001	18 (23.8)	3 (7.5)	15 (40.5)	0.001
Incidencia de BA, n (%)	14 (17)	7 (17)	7 (17)	1	14 (18)	7 (17.5)	7 (18.9)	0.87
Incidencia pielonefritis, n (%)	7 (8.5)	1 (2.4)	6 (14.6)	0.1	7 (9)	1 (2.5)	6 (16.2)	0.051
Incidencia bacteremia, n (%)	2 (2.4)	-	2 (4.9)	0.49	2 (2.6)	-	2 (5.4)	0.22
Incidencia de hospitalización por ITU, n (%)	8 (9.8)	1 (2.4)	7 (17.1)	0.057	8 (10.3)	1 (2.5)	7 (18.9)	0.025
Incidencia de infección por bacterias MDR, n (%)	15 (18.3)	6 (14.6)	9 (21.9)	0.36	15 (19.5)	6 (15)	9 (24.3)	0.3

Figura 3. Porcentaje libre de BA o ITU por brazo de tratamiento, **A** análisis por intención de tratamiento; **B**, análisis por protocolo.

A



B

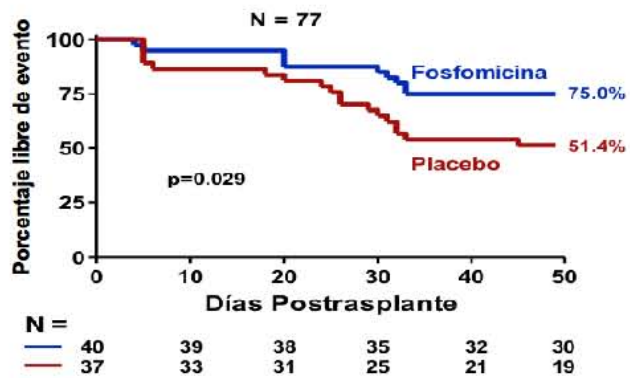
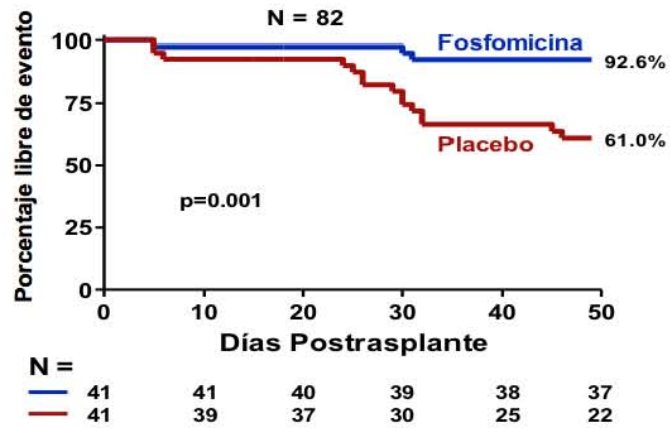


Figura 4. Porcentaje libre de ITU por brazo de tratamiento, **A** análisis por intención de tratamiento; **B**, análisis por protocolo.

A



B

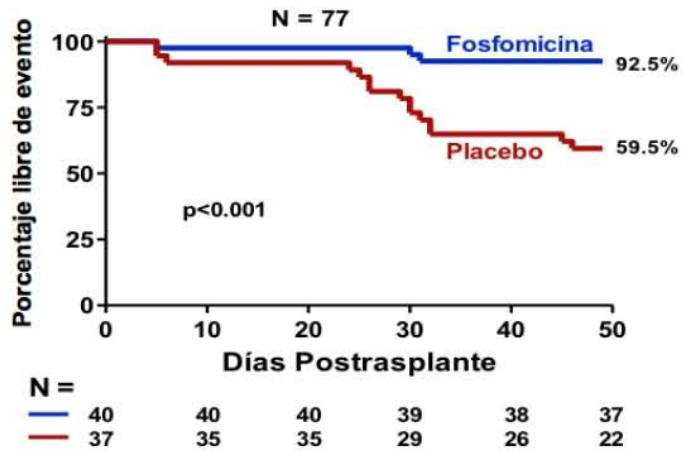
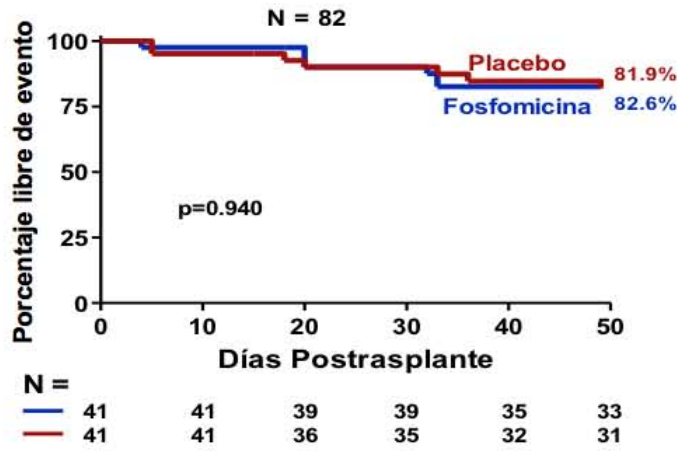


Figura 5. Porcentaje libre de BA por brazo de tratamiento, **A** análisis por intención de tratamiento; **B**, análisis por protocolo.

A



B

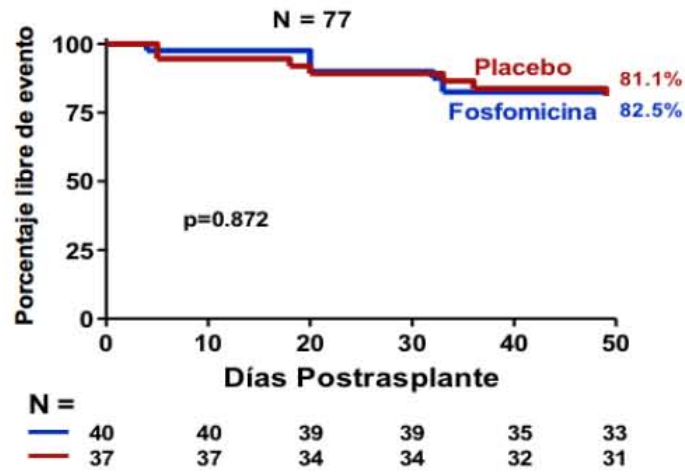


Tabla 3. Eventos adversos

Eventos adversos	FOS (N= 41)	Placebo (N= 41)	Valor p
Sobrecarga de volumen, n (%)	1 (2.4)	1 (2.4)	1
Infección por <i>Clostridium difficile</i> , n (%)	1 (2.4)	1 (2.4)	1
Leucopenia, n (%)	9 (21.9)	6 (14.6)	0.39
Hiperkalemia, n (%)	1 (2.4)	-	1
Hipertransaminasemia, n (%)	-	1 (2.4)	1
Diarrea, n (%)	6 (14.6)	2 (4.8)	1
Náuseas, n (%)	2 (4.8)	2 (4.8)	1
Dehiscencia de anastomosis de la vía urinaria, n (%)	-	2 (4.8)	0.49
Estenosis de la arteria renal, n (%)	1 (2.4)	1 (2.4)	1
Infección de la herida quirúrgica, n (%)	-	1 (2.4)	1
Sangrado de tubo digestivo, n (%)	1 (2.4)		

Tabla 4. Hallazgos microbiológicos

Aislados	Global (N=39)	FOS (N=13)	Placebo (N=26)	Valor p
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	15 (38.5)	3 (23)	12 (46)	0.29
<i>Klebsiella spp.</i> , n (%)	15 (38.5)	5 (38.4)	10 (38.4)	1.0
<i>Morganella morganii</i> , n (%)	4 (10.2)	2 (15.3)	2 (7.7)	0.58
<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	2 (5.1)	2 (15.3)	-	0.1
<i>Enterococcus spp.</i> , n (%)	1 (2.6)	-	1 (3.8)	1
<i>Proteus mirabilis</i> , n (%)	1 (2.6)	-	1 (3.8)	1
<i>Providencia rettgeri</i> , n (%)	1 (2.6)	1 (7.7)	-	0.33

