

# Profilaxis de la infección urinaria en el trasplante renal con aztreonám-cloxacilina versus ceftriaxona-cloxacilina. Estudio prospectivo randomizado

A. M. Castelao, J. M. Griñó, S. Gil Vernet, E. Andrés, D. Serón, C. González, J. Torras, F. Moreso, J. M. Galcerán, E. Franco\*, P. Ferrer\*\*, J. Alsina

Servicios de Nefrología, Urología\* y Farmacología Clínica\*\*. Hospital de Bellvitge Prínceps d'Espanya. Universidad de Barcelona.

## SUMMARY

Urinary infection (UI) is very frequent after RT. In our previous experience UI due to *Pseudomone aeruginosa* and *E. coli* obliged us to change the prophylactic use of antibiotics after RT, in order to decrease the incidence of UI. Between January 1990 and October 1991, one hundred patients who received a RT in our hospital were randomized to receive cloxacilline and ceftriaxone (Group I, 50 patients) or aztreonam (Group II, 50 patients) as a prophylaxis of UI. There were no differences between groups when regarding age, gender, HLA mismatches, cold and warm ischemia time or immunosuppression (Cyclosporin A-Antilymphocyte globulin-Prednisone or CsA-IKT3-Pns). We analyze UI incidence within the first 3 months after RT. Twenty-two patients presented 37 UI episodes in G-I and 19 patients 31 episodes of UI in G-II, being grampositive and grammnegative infection incidence similar in both groups.

The most frequent Grampositive UI were due to streptococcus f. (21 episodes in each group) and staphylococcus (5 episodes in G-I). The most frequent Gramnegative IU was related to *E. coli* (3 episodes in each group). Neither patient died nor urinary sepsis was produced in the period studied. In conclusion both prophylactic protocols have decrease the incidence of UI, but the increase of UI due to estreptococcus will need a new prophylactic approach.

## Introducción

El trasplante renal (TR) constituye la mejor alternativa actual para el paciente con insuficiencia renal crónica, siendo un procedimiento que ofrece seguridad desde el punto de vista quirúrgico por la amplia práctica experimentada en nuestro medio y con unas perspectivas favorablemente crecientes, debido a la mejoría en la inmunosupresión del paciente trasplantado, dados los continuos avances en la misma.

Desde los primeros TR practicados hasta nuestros días,

la técnica quirúrgica se ha perfeccionado, así como los medios de profilaxis de las complicaciones infecciosas inherentes no ya a la inmunosupresión a medio y largo plazo, sino a las que se presentan desde los primeros momentos post-TR. Y así, la infección de la herida quirúrgica prácticamente se ha reducido hasta desaparecer, siendo nula en nuestro medio bajo una profilaxis con cloxacilina y ceftriaxona desde el momento previo a la cirugía hasta tres días después de la misma.

No ha sido ésta, sin embargo, la evolución de las infecciones urinarias, presentes desde fases iniciales en un alto porcentaje de casos<sup>1</sup>. En nuestra experiencia, a pesar de los cuidados post-TR y a la retirada de la sonda vesival al séptimo día de postoperatorio, se ha mantenido una elevada incidencia de infección urinaria, que en alguna época ha llegado a estar presente hasta en más del 50 % de nuestros pacientes (datos no publicados). Los gérmenes responsables de dichas infecciones han sido *Pseudo-*

Correspondencia: Alberto Martínez Castelao  
Servicio de Nefrología  
Hospital de Bellvitge Prínceps d'Espanya  
Feixa Llarga, s/n.  
08907 Hospitalet de Llobregat  
Universidad de Barcelona (España).

*mona aeruginosa* muy frecuentemente y *Enterococcus* y *Escherichia coli* en menor proporción.

Ello nos ha impulsado a revisar nuestro protocolo de profilaxis antibiótica, así como las medidas y cuidados generales en el postoperatorio inmediato.

El objetivo del presente estudio ha sido reducir la incidencia de infección urinaria en el postoperatorio del paciente trasplantado renal, mediante la introducción de un nuevo protocolo de profilaxis antibiótica.

### Material y métodos

Se han valorado los episodios de infección urinaria aparecida en los tres primeros meses post-TR. En un estudio abierto, directo y prospectivo, 100 pacientes a los que se practicó un TR en nuestro hospital entre enero de 1990 y octubre de 1991 han sido incluidos randomizadamente (tabla de números aleatorios) en un protocolo de profilaxis antibiótica, según el siguiente esquema:

#### Grupo I:

- Cloxacilina, 1 g IV pre-TR.
- Aztreonám, 1 g IV pre-TR.
- Cloxacilina, 1 g IV cada 6 horas, 4 días post-TR.
- Aztreonám, 1 g IV cada 24 horas, 4 días post-TR.

#### Grupo II:

- Cloxacilina, 1 g IV pre-TR.
- Ceftriaxona, 1 g IV pre-TR.
- Cloxacilina, 1 g IV cada 6 horas, 4 días post-TR.
- Ceftriaxona, 1 g IV cada 24 horas, 4 días post-TR.

Los pacientes han recibido inmunosupresión según dos protocolos diferentes:

#### A) Suero antilinfocitario (ALG)-ciclosporina A (CsA)-prednisona (PNS):

— CsA: 3 mg IV pre-TR, 2,5 mg IV (repartido en dos dosis)/día post-TR hasta inicio de vía oral, pasando a 8 mg/kg/día (repartido en dos dosis), ajustando dosis según nivel de CsA en sangre total (RIA monoclonal específico, n = 100-250 ng/ml).

— ALG: 15 mg/kg pre-TR, 12 mg/kg 24 horas post-TR, seguido de 10 mg/kg a días alternos, máximo total seis dosis (corrección de dosis según CD3 en sangre periférica).

— PNS: 1 mg/kg al desclampar arteria renal, 0,25 mg/kg/día, reduciendo dosis hasta 0,1 mg/kg/día a seis meses, como dosis de mantenimiento.

#### B) OKT3-CsA-PNS:

— OKT3: 5 mg IV en la inducción anestésica y 5 mg/día IV, hasta cinco dosis en total.

— CsA y PNS según la misma pauta que en el grupo A).

Los episodios de rechazo agudo han sido tratados con PNS 3 mg/kg como dosis inicial, descendiendo a 1 mg/kg/día en una semana y a 0,25 mg/kg/día al mes.

A todos los pacientes se les han practicado los estudios analíticos habituales en el seguimiento del TR, así como cultivo sistemático de los drenajes y sonda vesical al retirarla (sexto o séptimo días). Dos veces por semana

durante el ingreso hospitalario se ha practicado urocultivo, que se repitió en cada control ambulatorio.

El estudio estadístico se ha efectuado mediante el test de la t de Student.

### Resultados

Como puede apreciarse en la tabla I, 50 pacientes forman parte de cada grupo, sin que hayan existido diferencias en cuanto a edad, sexo, identidades HLA A, B o DR, tiempo de isquemia fría ni caliente.

En la tabla II se refleja el tipo de inmunosupresión en cada grupo, así como la falta de diferencias significativas en cuanto a episodios de rechazo agudo, creatinina plasmática y dosis de CsA y PNS a los tres meses.

Como puede apreciarse en la tabla III, el número de episodios de infección urinaria fue superior, pero sin diferencia estadísticamente significativa, en el grupo de pacientes tratados con ceftriaxona-cloxacilina. El tipo de germen y la distribución en grampositivos y gramnegativos fue similar en ambos grupos (tabla IV).

Otras infecciones postrasplante fueron escasas (tabla V), si bien la neumonía estuvo presente en cuatro pacientes del grupo ceftriaxona-cloxacilina, por sólo un paciente del grupo aztreonám-cloxacilina.

**Tabla I.** Características de los pacientes

	Ceftriaxona-Cloxac.	Aztreonam-Cloxac.	P
Pacientes .....	50	50	
Edad .....	41 ± 13	44 ± 13	NS
Sexo .....	38 v 12 h	26 v 24 h	
ID HLA-A .....	0,7 ± 0,6	0,66 ± 0,6	NS
HLA-B .....	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,6	NS
HLA-DR .....	1,46 ± 0,5	1,44 ± 0,5	NS
Isquemia fría .....	27 ± 7 h	27 ± 8 h	NS
Isquemia caliente .....	51 ± 25 m	51 ± 23 m	NS

**Tabla II.** Tipo de inmunosupresión, evolución de la creatinina y dosis de ciclosporina y prednisona

	Ceftriaxona-Cloxac.	Aztreonam-Cloxac.	P
ALG-CSA-PNS .....	31	34	NS
OKT3-CsA-PNS .....	19	16	NS
Rechazo agudo (3 meses) (ep./p) .....	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	NS
Creatinina pl. (3 meses) μ mol/l .....	150 ± 53	148	NS
Dosis CsA (3 meses) mg/kg/día .....	5,3 ± 1,9	5,6 ± 1,8	NS
Dosis PNS (3 meses) mg/kg/día .....	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,01	NS

**Tabla III.** Infecciones urinarias

	Ceftriaxona-Cloxac.	Aztreonam-Cloxac.	p
Episodios .....	37 en 22 pacientes	31 en 19 pacientes	NS
Incidencia promedio .....	44 %	38 %	NS
Día inicio infección U. ....	4-90 (23 ± 21)	4-90 (23 ± 24)	NS

**Tabla IV.** Infecciones urinarias. Tipo de germen

	Ceftriaxona-Cloxac.	Aztreonam-Cloxac.	p
<i>Gram positivos</i> .....	27	22	NS
Streptococcus (faecalis, faecium, sanguis) ....	21	21	
Staphylococcus .....	5	—	
Corynebacterium .....	1	—	
Bacillus sp .....	—	1	
<i>Gram negativos</i> .....	8	8	NS
E. coli .....	3	3	
Enterobacter a. ....	2	—	
Acinetobacter c. ....	—	1	
Morganella m. ....	—	1	
Klebsiella n. ....	1	—	
Serratia m. ....	1	—	
Proteus V. ....	—	2	
Pseudomona a. ....	1	1	
<i>Hongos</i> .....			
Candida A. ....	2	1	

**Tabla V.** Otras infecciones concomitantes

	Ceftriaxona-Cloxac.	Aztreonam-Cloxac.
Neumonía .....	4	1
CMV .....	1	—
Absceso pared .....	—	1
Infec. drenaje .....	—	1

No se produjeron episodios de sepsis de origen urinario, así como ningún paciente falleció durante el período estudiado.

La tabla VI muestra una estimación del coste económico de ambos protocolos profilácticos.

### Discusión

La incidencia de infección urinaria postrasplante renal, que en nuestra experiencia había llegado a presentarse en más del 50 % de los pacientes en algunas épocas, ha sido reducida globalmente al 41 %, siendo menos frecuente bajo profilaxis antibiótica con aztreonám combi-

**Tabla VI.** Estudio económico comparativo aztreonám vs ceftriaxona\*

Antibiótico	Coste/g	g/día	Coste día	C. total
Ceftriaxona .....	1.786	1	1.786	7.144 ptas.
Aztreonám .....	1.518	1	1.518	6.072 ptas.
Cloxacilina .....	216	4	864	3.456 ptas.
Ceftriaxona + cloxacilina .....				10.600 ptas.
Aztreonam + cloxacilina .....				9.528 ptas.
Ahorro aztreonam por paciente .....				1.072 ptas.
Coste total tratamiento aztreonam-cloxacilina .....				476.500 ptas.
Coste total tratamiento ceftriaxona-cloxacilina .....				530.000 ptas.
Ahorro total profilaxis aztreonam durante el estudio (50 pacientes) .....				53.000 ptas.

Calculado según precios 1990-1991.

nado con cloxacilina (38 %) que con ceftriaxona más cloxacilina (44 %), si bien la diferencia entre ambos tratamientos no es estadísticamente significativa.

La introducción de aztreonám, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección urinaria por gérmenes gramnegativos, ha supuesto una reducción en la incidencia de infecciones urinarias y una mejoría en las perspectivas de curación de dichas infecciones, hechos avalados por numerosos trabajos en la literatura<sup>2-5</sup>.

Aztreonám es un derivado cíclico monobactámico, con una excelente actividad *in vitro* frente a gérmenes gramnegativos, incluida *Pseudomona aeruginosa*<sup>6,7</sup>. Su vida media en individuos normales es alrededor de 1,7 horas. Se hidroliza (2-7 %) en un componente no cíclico (SQ). Aproximadamente el 65 % de la dosis parenteral administrada se elimina inalterada en las primeras 24 horas por orina, estando su aclaramiento en relación con el aclaramiento de creatinina<sup>8</sup>. No es nefrotóxico, pero su dosis ha de ser corregida con arreglo al aclaramiento de creatinina<sup>9</sup>. Se elimina por diálisis, tanto diálisis peritoneal como hemodiálisis<sup>10</sup>.

Se han descrito mínimos efectos secundarios<sup>11</sup> y ha demostrado falta de reactividad cruzada en pacientes alérgicos a la penicilina<sup>12</sup>.

Las características citadas hacen de aztreonám un excelente antibiótico en la profilaxis y tratamiento de infecciones por gérmenes gramnegativos en pacientes de alto riesgo, como son aquellos portadores de hemopatías<sup>13</sup>, neoplasias<sup>14</sup>, neutropenia<sup>15,16</sup>, así como inmunodeprimidos<sup>17</sup>.

Ninguno de los antibióticos usados en nuestros protocolos presenta interferencia con la CsA, por lo que pueden ser administrados en combinación con la misma sin riesgo de interferencia farmacodinámica ni nefrotoxicidad a dosis adecuadas<sup>18</sup>.

Desde el punto de vista de coste económico, el cambio de ceftriaxona por aztreonám en nuestro protocolo no aumenta, sino que disminuye el coste total del tratamiento de nuestros pacientes.

La política de antibióticos en nuestro hospital ha obligado a algunos cambios en la profilaxis en momentos determinados. Así, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación se han considerado «de reserva» para el tratamiento de gérmenes grampositivos resistentes.

Sin embargo, el aumento de episodios de infección urinaria por enterococo obligaría a reconsiderar la profilaxis, por lo que la utilización de otros antibióticos potencialmente no nefrotóxicos en combinación con CsA y que no favorezcan la aparición de *Streptococcus faecalis* habrá de ser considerada.

En conclusión: 1) Los dos protocolos de profilaxis han disminuido la incidencia de infección urinaria postrasplante renal en nuestra experiencia, sin diferencias significativas entre ambos. 2) Se ha reducido significativamente la IU por *Pseudomona aeruginosa*. 3) A pesar de la disminución global de la incidencia de IU, ha aumentado la IU por *Enterococo*, que obligará a considerar nuevas actitudes profilácticas.

## Bibliografía

1. Chatterjee SN: Urinary tract infections. En *Manual of renal transplantation*, 145-146, Springer-Verlag, Nueva York, 1977.
2. Cortecchia V, Buli P, Biscardi A, Brunocilla E, Lambertini F, Botteghi B, Lo Cigno MN, Weiss B, Platania A, Petrone U, Varoli O: Aztreonam in pazienti con infezioni delle vie urinarie de batteria gramnegativi. *Europ Rev Med Pharm Sci*, 5:345-350, 1983.
3. Naber KG, Dette GA, Kees F, Knothe H, Grobecker H: Pharmacokinetics, in vitro activity, therapeutic efficacy and clinical safety of aztreonam vs cefotaxime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chem*, 17:517-527, 1986.
4. Schalkhauser K, Tullmann K: Experience with aztreonam in the treatment of complicated urinary tract infections. XIII International Congress of Chemotherapy. Viena, September 1983.
5. Rusconi F, Assael BM, Bocazzi A, Colombo R, Crosignani RM, Garlaschi L, Rancillo L: Aztreonam in the treatment of severe urinary tract infections in pediatric patients. *Antimicrob Chem*, 30:310-314, 1986.
6. Swabb EA, Jenkins SA, Muir JC: Summary of worldwide clinical trials of aztreonam in patients with urinary tract infections. *Rew Infect Dis*, 7:s772-s779, 1985.
7. Ukitnuki S, McCracken JH, Threlked N, Darabi A, Olsen K: Pharmacokinetics and plasma bactericidal activity of aztreonam in low-birth-weight infants. *Antimicrob Chem*, 31:81-83, 1987.
8. Leroy A, Fillastre JP, Humbaert G, Morin JP: Pharmacokinetics of aztreonam (SQ 26776) in subjects with normal and impaired renal function. Las Vegas, USA, 1983.
9. Gerig JS, Bolton ND, Swabb EA, Scheld M, Bolton K: Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on aztreonam pharmacokinetics. *Kidney Int*, 26:308-318, 1984.
10. Fillastre JP, Leroy A, Baudoin C, Humbert G, Swabb EA, Vertucci C, Godin M: Pharmacokinetics of aztreonam in patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacol*, 10:91-100, 1985.
11. Swabb EA, Sugeran AA, Frantz M, Platzz TB, Stern M: Renal handling of the monobactam aztreonam in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 33:609-614, 1983.
12. Saxon A, Swabb EA, Dakinson NF: Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *Am J Med*, 78:19-26, 1985.
13. Rizzo SC, Ricevuti G, Invernizzi R, Mazzone A, Nastasi G: Treatment of infections during hematologic malignancies with aztreonam, a new antibiotic. *Chemoter*, 5:400-403, 1986.
14. Jones PG, Bodey GP, Swabb EA, Ho DHB, Finstein V, Pasternak J: Clinical pharmacokinetics of aztreonam in cancer patients. *Antimicrob Chemoter*, 26:455-461, 1984.
15. Jones PG, Rolston MVI, Fainstein V, Elting L, Walters RS, Bodey GP: Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am J Med*, 81:243-248, 1986.
16. Louie TJ, Chubb H, Bow EJ, Conly JM, Harding GKM, Rayner E, James M: Preservation of colonization resistance parameters during empiric therapy with aztreonam in the febrile neutropenic patients. *Rew Infect Dis*, 7 (suppl. 4):s747-s761, 1985.
17. Ciprinai P, Mancini C, Brenciaglia MI, Giordano A, Filadoro F, Alfani D, Berloco P, Pretagostini R, Cortesini R: Microbiological and clinical evaluation of aztreonam in immunocompromised hosts. *Chemoter*, 4 (suppl. 1):110-111, 1985.
18. Rietbroek RC, Hoitsma AJ, Koene RAP: Aztreonam can safely be used in combination with cyclosporin without aggravating nephrotoxicity. *Transplant Int*, 2:232-234, 1989.