



**Cuadernillo de Uso Racional de Antimicrobianos y
Otros Recursos (URAR)
Comisión de uso adecuado de recursos*
Sociedad Argentina de Infectología**

El propósito de estos cuadernillos es el de otorgar una base racional para la utilización de los nuevos antimicrobianos, así como para la consideración de las nuevas indicaciones de las viejas drogas y para el uso de los métodos de diagnóstico. Se hará énfasis en las indicaciones, la dosificación -y las necesarias adecuaciones a peso y otras variables fisiológicas-, así como en aspectos de la reconstitución y conservación. No se pretende hacer una revisión bibliográfica exhaustiva de los temas, sino mostrar los resultados de esa tarea efectuada por miembros de la CUAR, pasada por el tamiz de la consideración de la evidencia disponible, con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes y combatir la resistencia devenida del uso inadecuado de los antimicrobianos.

AZTREONAM

AGOSTO 2019

***Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos**

Coordinador: Lautaro de Vedia

Secretaria: Martín Hojman

Integrantes: Sandra Aronson, Laura Barcelona, Gisela Bejarano, Liliana Clara, Angel Colque, Rosita Contreras, Javier Desse, Eugenia Di Libero, Cecilia Ezcurra, Javier Farina, Marcelo Gañete, Vanesa Kaneshiro, Gustavo Lopardo, Fernando Mozún Tamborenea, Analía Mykietiuik, Esteban Nannini, Carolina Osuna, Corina Nemirovsky, Pedro Pessacq, Daniel Pryluka, Alicia Puscama, Hector Ralli, Claudia Rodriguez, Andrés Sandor, Pablo Scapellato.

AZTREONAM

Autor: Dr. Andrés Sandor

(Colaboró la Dra Celeste Lucero, Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos, Servicio Antimicrobianos INEI-ANLIS “Dr Carlos G Malbrán”)

Aztreonam (ATM) pertenece a la clase de antibióticos **β -lactámicos** conocidos como **monobactams**. Es el único miembro sintético de este grupo. Su uso ha sido aprobado en 1986. A diferencia de las penicilinas y cefalosporinas, los monobactams son monocíclicos: tienen sólo el anillo β -lactámico, sin el anillo hiazolidina (característico de penicilinas) ni el anillo dihidrotiazida (característico de las cefalosporinas) (1, 2).

Su espectro de actividad se limita a las bacterias Gram negativas aeróbicas, al igual que los aminoglucósidos. No presenta actividad frente a bacterias Gram positivas ni contra anaerobios (3, 4, 5).

La principal indicación de aztreonam es en el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos en pacientes con alergia a penicilinas y otros β -lactámicos.

Sin embargo, en los últimos años, debido al aumento creciente de infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas de tipo metalo- β -lactamasas, aztreonam, al ser el único β -lactámico activo frente a estas enzimas, ha despertado un especial interés como una de las pocas opciones terapéuticas frente a estos microorganismos. En este mismo sentido, se encuentran en desarrollo combinaciones de ATM en asociación con inhibidores de β -lactamasa), con el fin de lograr esquemas útiles en escenarios de multirresistencia.

MECANISMO DE ACCIÓN

ATM penetra con facilidad la membrana externa de bacterias Gram negativas, y se une con gran afinidad a las PBP3, una transpeptidasa que interviene en el entrecruzamiento de la pared celular. De esta manera se inhibe la síntesis de la pared, provocando su filamentación, lisis y muerte (actividad bactericida).

ATM es hidrolizado por las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) de clase A, por lo que resulta resistente in vitro; lo mismo sucede en el caso de las AmpC cuando se producen en grandes cantidades. Las carbapenemasas de clase A (ej: KPC) y D (ej: OXA 48 like) también hidrolizan ATM; pero por el contrario, ATM **NO** es sustrato de las metalo- β -lactamasas clase B (como las NDM, VIM o IMP) (6).

ACTIVIDAD IN VITRO

ATM, incluso a bajas concentraciones (0.5 mcg/ml) inhibe el crecimiento de la mayoría de las enterobacterias. Es muy activo frente a *E. coli*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Providencia* spp, *Citrobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Yersinia* spp, *Pasteurella multocida* y *Morganella morganii*, no productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), hiperproductoras de AmpC (o plasmídica) o carbapenemasas de clase A o D. También son sensibles *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* salvajes y *Aeromonas* spp.

La mayoría de los aislamientos de *B. cepacia*, *S. maltophilia* y *Acinetobacter baumannii* son resistentes.

¿En qué casos se puede usar ATM para tratar infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas?

Existen 2 grupos principales de carbapenemasas según la composición de su sitio activo:

- Seríncarbapenemasas, clasificación molecular de Ambler clases A y D.
- Metallo- β -lactamasas (MBL) (clase B de Ambler), denominadas así por la dependencia de moléculas de zinc para su funcionamiento. Las principales familias de MBL son las IMP (Imipenemasa), NDM (New Delhi metallo- β -lactamase) y las VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase).

Los microorganismos productores de MBL permanecen sensibles a ATM (siempre que no presenten asociado otro mecanismo de resistencia a los β -lactámicos; ej. BLEE, hiperproducción de AmpC, carbapenemasas de clase A o D, etc).

Del mismo modo, ante al aislamiento de un bacilo Gram negativo con un fenotipo que combine la resistencia a todos los β -lactámicos (incluidos los carbapenems) con sensibilidad conservada a ATM, debe sospecharse un mecanismo de producción de MBL, por lo que también resulta útil para la sospecha de presencia de este tipo de carbapenemasas.

Debido a este perfil de sensibilidad característico, ATM se muestra como una buena opción de tratamiento para las MBL siempre y cuando se descarte la presencia de otros mecanismos asociados.

En el Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos (LNR) (Servicio Antimicrobianos INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”) se estudiaron 445 enterobacterias productoras de MBL (2010-2018): 359 NDM, 63 IMP y 23 VIM. En este grupo la resistencia a ATM resultó de 34.6%, 10.1% tenían sensibilidad intermedia (I) y 55.3% eran sensibles (S). El 45% de los aislamientos tenían asociado BLEE, lo que explica la no sensibilidad a ATM. La no sensibilidad (R+I) a ATM en el grupo de las NDM, IMP y VIM fue del 45.8%, 27.1% y 73.9 % respectivamente.

Los valores de R a ATM en los productores de MBL en Argentina indican que se debe estudiar siempre la sensibilidad a esta droga e investigar la presencia de BLEE en cada caso , antes de utilizarla como tratamiento (7).

FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA

ATM tiene buena absorción por vía intramuscular (IM), rápida y completa, con niveles séricos comparables a la vía endovenosa.

Distribución: Volumen en estado estacionario: 0.11-0.22 l/kg, equivalente aproximado al volumen extracelular. Puede aumentar en pacientes con fibrosis quística. Tiene muy buena distribución en músculo esquelético, tejido adiposo, piel, hueso, vesícula, hígado, pulmón, riñón, intestino, próstata, miometrio, endometrio, ovarios, saliva, esputo, secreciones bronquiales, humor acuoso, bilis (puede llegar al 100-400 % de los niveles séricos) , pericardio, pleura, peritoneo, líquido sinovial (1, 3). La concentración en líquido cefalorraquídeo aumenta con meninges inflamadas, y puede llegar al 52% de los niveles séricos (3).

La unión a proteínas es del 46 a 60%, pero con deterioro de la función renal e hipoalbuminemia desciende al 22-49%.

Metabolismo: No se encontraron metabolitos activos séricos ni en orina.

Vida media de eliminación: Con función renal normal, 1.5 a 2 horas. En insuficiencia renal terminal, 6 a 8 hs. La vida media se prolonga levemente en pacientes con función hepática alterada, ya que el hígado participa poco en la eliminación de la droga.

La administración de 1g IM produce un pico sérico máximo de 47 µg/mL; la infusión de 1 g endovenosa por 30 minutos produce un pico sérico máximo de 90 µg/mL.

La excreción es principalmente por orina como droga inalterada, por vía de filtración glomerular y secreción tubular. El 58-74% de la dosis es excretada en orina, y se completa 8 a 12 horas luego de una dosis única.

La concentración urinaria luego de la administración de 0.5 a 1 gr IM en adultos, llega a niveles de 500 a 1200 µg/mL, respectivamente. AZM es excretado parcialmente en heces.

Al igual que otros beta-lactámicos, el tiempo sobre la CIM ($T > CIM$) es el parámetro PK/PD más importante en relación con la eficacia terapéutica.

DOSIS

La dosis varía según la situación clínica. Se recomienda el uso de 0.5-1 gramo cada 8 a 12 horas en infecciones del tracto urinario, de 1-2 gramos cada 8 a 12 hs en infecciones moderadas a graves, y de 2 gramos cada 6-8 horas en infecciones sistémicas graves, en especial en aquellas causadas por *P. aeruginosa*

(8). La dosis máxima recomendada es de 8 gramos por día, y la dosis en pacientes pediátricos de 30 mg/kg cada 6-8 horas. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda la administración de las dosis indicadas en la tabla 1.

La administración intramuscular debe hacer mediante inyección profunda en glúteo, cuadrante supero externo, o parte lateral de muslo (10). La administración endovenosa se debe hacer en bolo lento, en 3 a 5 minutos.

En nuestro país, en la actualidad, se comercializan ampollas de 1 gramo para administración endovenosa o intramuscular. El costo es de aproximadamente 75% del valor de una ampolla de 1 gramo de meropenem.

Tabla 1. Aztreonam. Tabla de ajuste en pacientes con insuficiencia renal (9).

Clearence de Creatinina ml/min	Dosis recomendada
> 30	Dosis usual de adultos
10 a 30	Dosis inicial de 1 a 2 gr, seguida de dosis de mantenimiento equivalente al 50% de la dosis usual, administrada a los intervalos usuales.
< 10 (incluidos pacientes bajo hemodiálisis)	Dosis inicial de 1 a 2 gr, seguida de dosis de mantenimiento equivalente al 25% de la dosis usual administrada a intervalos usuales. Administrar dosis suplementaria luego de sesión de Hemodiálisis del 12.5% de la dosis inicial.

SEGURIDAD

AZM tiene en general pocas interacciones con otras drogas.

AZM se tolera bien, y pueden producir algunas reacciones locales como flebitis (menos de 2% de los casos), o síntomas sistémicos como diarrea, náuseas o vómitos (alrededor del 1%).

AZM ha sido bien tolerado en pacientes con alergia mayor a penicilinas, tiene mínima reacción cruzada con otros agentes β -lactámicos, es poco inmunogénico y produce leves reacciones alérgicas (11, 12).

La reactividad cruzada de ATM con penicilinas y cefalosporinas es extremadamente infrecuente, incluso en pacientes con una hipersensibilidad inmunológica demostrada frente a otros β -lactámicos, aunque se sigue recomendando tener cuidado cuando se vaya a exponer en forma repetida a este antibiótico (3).

Riesgo en el embarazo: AZM es una droga categoría “B”, según la FDA (*Food and drug Administration's Pregnancy*) (13).

USOS CLÍNICOS

AZM está indicado para el tratamiento de múltiples infecciones causadas por bacterias aeróbicas Gram negativas, incluyendo *Pseudomonas*. Es muy útil en pacientes con alergia a penicilinas y otros β -lactámicos, así como sustituto de aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal. Dado su espectro limitado, no es frecuente que se indique como monoterapia. Se usa en general asociado a otros antibióticos con actividad para anaerobios y cocos Gram positivos.

Se ha usado en diferentes situaciones clínicas: infecciones de piel y partes blandas, infecciones articulares, osteomielitis, neumonía, infecciones intraabdominales (14), infecciones tracto urinario y uretritis gonocócica en pacientes alérgicos a penicilina, en monodosis de 1 gramo (15).

Ha sido empleado también por vía inhalatoria para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (16).

Algunos programas de optimización de uso racional de antibióticos sugieren su uso como una alternativa, con el objetivo de disminuir consumo de carbapenems y piperacilina/tazobactam (17). Hay que tener en cuenta su uso en infecciones producidas por bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas tipo MBL, siempre confirmando que no tengan otro mecanismo de resistencia asociado. Estudios recientes han propuesto la combinación de ATM con ceftazidima-avibactam, aprovechando la actividad de ATM sobre los productores de MBLs y la potente inhibición del avibactam sobre las β lactamasas de clase A, C y algunas de clase D (BLEE, AmpC y serincarbapenemasas). Algunas de estas combinaciones evidenciaría sinergia, y serían útiles para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas de tipo serina y MBL (18-23). Se han publicado algunos resultados exitosos en el tratamiento de infecciones con enterobacterias productoras de NDM (incluso productoras de BLEE o AmpC), *P. aeruginosa* R a carbapenems y *Stenotrophomonas maltophilia* con esta estrategia (24). Se necesitan estudios randomizados y recomendaciones sobre los tiempos de administración óptimos antes de avalar estas estrategias de tratamiento.

CONCLUSIÓN

Aztreonam es un antibiótico beta-lactámico, conocido como monobactámico, en uso desde hace más de 30 años. Su espectro de acción es sólo para bacilos Gram negativos.

Su principal indicación ha sido en el tratamiento de infecciones por estos gérmenes en pacientes alérgicos a penicilina, ya que es infrecuente la reacción cruzada con otros β -lactámicos. En los últimos años, debido al aumento creciente de infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas de tipo metalo- β -lactamasas, y por ser ATM el único β -lactámico activo frente a estas enzimas, ha cobrado un especial interés su uso como una de las pocas alternativas terapéuticas. Futuros estudios deberán confirmar si, con la asociación a otras drogas (β -lactámicos/avibactam, etc), podría ser usado para tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes.

Referencias

- (1) Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition, 2012.
- (2) Wright J, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? Clin Microbiol Infect 2017; 23: 704-12.
- (3) Mandell, Douglas y Bennett, ENFERMEDADES INFECCIOSAS, Principios y Práctica. Octava edición, 2015.
- (4) Fingerg R, Guharoy R. Clinical Use of Anti-infective Agents. A guide on How to Prescribe Drugs to Treat Infections. Springer Science, 2012.
- (5) Brewer NS, Hellinger WC. The monobactams, Mayo Clin Proc, 1991; 66 (11): 1152-7.
- (6) Busch K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β lactamasas. Minireview. Antimicrobial Agents Chemother. 2010; 54(3): 969–76.
- (7) Datos locales, Red de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos WHONET Argentina, Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos, Servicio Antimicrobianos INEI-ANLIS “Dr Carlos G Malbrán”.
- (8) Ramsey C, Mac Gowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. J Antimicrob Chemother. 2016; 71(10): 2704-12.
- (9) Clinical Drug Information, Inc. and its affiliates and /or licensors. Woulters Kluwer, 2019. En: <https://www.ahfsdruginformation.com/ahfs-clinical-drug-information/>. Consultado agosto 2019.
- (10) Trissel Lawrence. Handbook of injectable Drugs. 17 th edition, 2012.
- (11) Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C et al. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to b-lactams. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008; 21: 375–9.
- (12) Adkinson NF Jr. Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. Am J Med. 1990; 88: 12S–5S.
- (13) <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/pregnancy>. Consultado agosto 2019.
- (14) Clara L, Rodríguez VM, Saúl P, Domínguez C, Esteban M. [Intra-abdominal infections. Update and recommendations]. Medicina (B Aires). 2018; 78(6): 417-426.
- (15) Davido B, Dinh A. Repurposing and old drug: aztreonam as new treatment strategy for gonorrhea. J Antimicrob Chemother. 2017; 72: 1466–8.
- (16) Kirkby S, Novak K, MC Coy K. Aztreonam (for inhalation solution) for the treatment of chronic lung infections in patients with cystic fibrosis: an evidence-based review. Core Evid. 2011; 6: 59-6.

- (17) Robson SE, Cockburn A, Sneddon J, et al. Optimizing carbapenem use through a national quality improvement programme. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(8): 2223-30.
- (18) Wenzler E, Deraedt MF, Harrington AT, Danizger LH. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo β -lactamase-producing Gram negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 88(4): 352-54.
- (19) Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, et al. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(4). pii: e02243-16.
- (20) Davido B, Fellous L, Lawrence C, Maxime V, Rottman M, Dinh A. Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(9). pii: e01008-17.
- (21) Vasoo S, Cunningham SA, Cole NC, et al. In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam, Aztreonam-Avibactam, and a Panel of Older and Contemporary Antimicrobial Agents against Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(12): 7842-6.
- (22) Sy SK, Beaudoin ME, Zhuang L, et al. In vitro pharmacokinetics/pharmacodynamics of the combination of avibactam and aztreonam against MDR organisms. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(7): 1866-80.
- (23) Robson SE, Cockburn A, Sneddon J, et al. Optimizing carbapenem use through a national quality improvement programme. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(8): 2223-30.
- (24) Wright J, Bonomo RA, Patterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23:704-12.