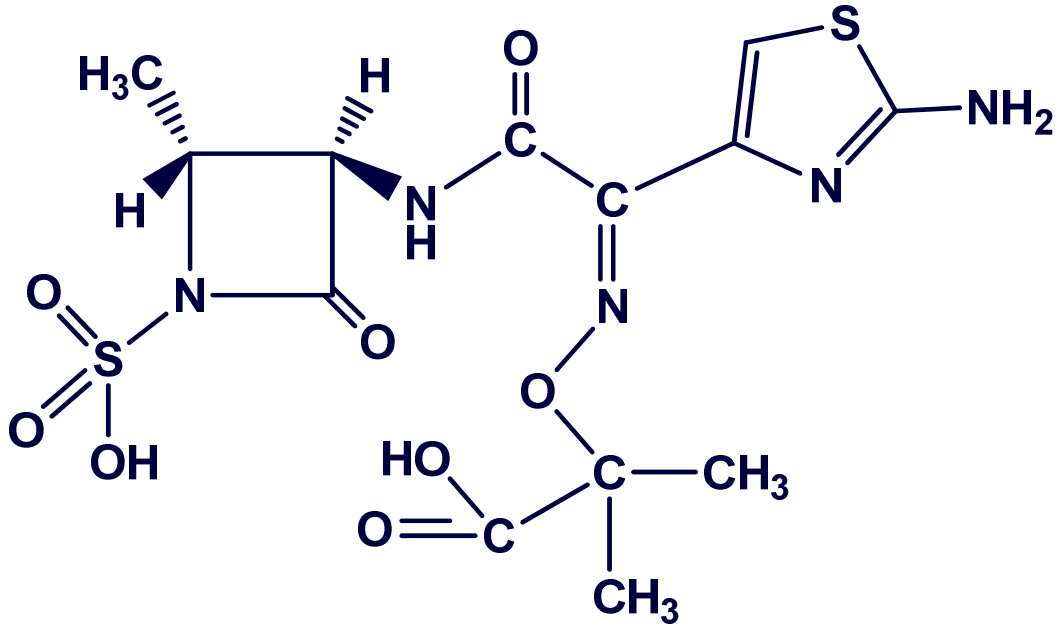
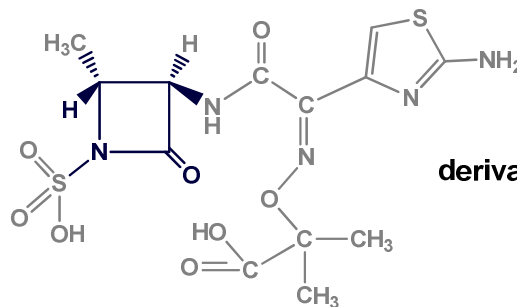


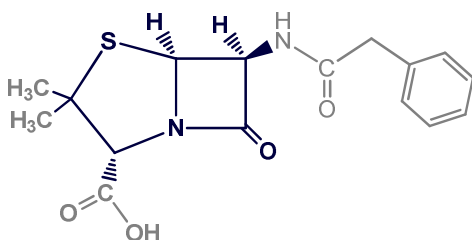
AZTREONAM: INFORME TÉCNICO



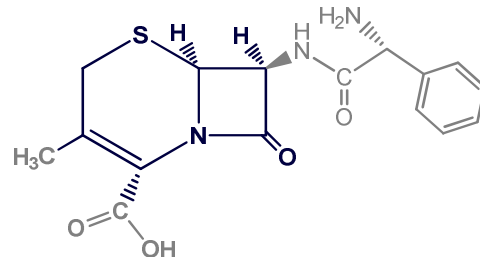
Aztreonam pertenece a los antibióticos monobactámicos. A diferencia de las penicilinas y cefalosporinas, las monobactamas solo tienen el anillo β lactámico, pero carecen del anillo tiazolidina de las penicilinas o del anillo dihidrotiazida característico de las cefalosporinas. En las monobactamas, un grupo sulfonato reemplaza este segundo anillo.



**Aztreonam
derivado monobactámico**



**Bencilpenicilina
monobactama-tiazolidina**



**Cefalexina
monobactama-dihidrotiazida**

Las monobactamas son sintetizadas por bacterias. Pero el 1^{er} representante de este grupo de antibióticos, Aztreonam (Azactam®), fue desarrollado por síntesis en el [Instituto Squibb](#) de investigación. Su espectro antibacteriano no es tan amplio como el de las cefalosporinas de 2^a generación; y se acerca más al de los aminoglucósidos.

Pauta de administración.-

TIPO DE INFECCIÓN	POSOLOGÍA	VÍA(S) ADMINISTRACIÓN
infecciones moderadamente graves	1g / 12 horas	IM /IV BOLUS / PERFUSIÓN IV
Infecciones graves o complicadas	1g/ 6 – 8 horas 2g/ 6 – 8 horas	IM / IV BOLUS / PERFUSIÓN IV PERFUSIÓN IV
Infecciones urinarias vías altas	1g/ 12 horas	IM
Infecciones urinarias vías bajas	1g (dosis única)	IM
Gonorrea	1g (dosis única)	IM
Prostatitis	1g / 12 horas	IM
DOSIS MÁXIMA DIARIA: 8 g		

Reajuste de la dosis en insuficiencia renal.-

"CLEARANCE" CREATININA (CL _{CR})	POSOLOGÍA REAJUSTADA VS CL _{CR}
CL _{CR} > 30ml/minuto	No precisa reajuste posológico
30ml/minuto ≥ CL _{CR} ≥ 10ml/minuto	1) 1 ^a dosis: 1g ó 2g. 2) 2 ^a dosis y siguientes: 50% de la dosis habitual.
CL _{CR} < 10ml/minuto	1) 1 ^a dosis: 1g. 2) 2 ^a dosis y siguientes: 25% de la dosis habitual 3) Tras cada sesión de hemodiálisis: 12,5% de la dosis habitual.

En las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda el tratamiento IV a razón de 2g /6 horas (perfusión intravenosa).

En septicemias bacterianas con abscesos parenquimatosos con (o sin) peritonitis, se recomienda usar exclusivamente administración por infusión intravenosa.

Reconstitución del vial.-

VÍA IM (intramuscular).-

1g se reconstituye con 3ml de agua para inyección. No se precisan anestésicos locales para la administración por vía IM. Administrar en masas musculares grandes.

VÍA IV BOLUS.-

Reconstituir 1g en 5ml (ó 2g en 6ml a 10ml) de agua para inyección. La inyección por vía IV Bolus debe realizarse lentamente, en 3 minutos a 5 minutos.

PERFUSIÓN IV.-

Reconstituir el vial de 2g en un volumen de 6ml (mínimo) a 10ml (máximo). A continuación, diluir el vial reconstituido en una solución compatible (Salina Fisiológica 0,9%, Glucosa al 5%, Glucosa al 10%, Glucosalino, Ringer) sin sobrepasar la concentración al 2% "peso: volumen" (esto es, una concentración de 1g/50ml). La infusión ha de realizarse en un tiempo entre 20 minutos y 1 hora.

Las soluciones diluidas deben administrarse durante las primeras 48 horas tras su preparación. Si se están administrando otros medicamentos en infusión IV, se debe purgar el tubo de infusión antes de iniciar la infusión con Aztreonam.

Bacteria Gram negativa	CIM (mcg/ml)
<i>Escherichia coli</i>	< 0,1 – 1,0
<i>Klebsiella spp</i>	< 0,1
<i>Enterobacter cloacæ</i>	< 0,1 – 64
<i>E. ærogenes</i>	0,1 – 50,0
<i>Serratia marcescens</i>	0,1 – 6,3
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 0,1
<i>Proteus vulgaris</i>	≤ 0,1
<i>Morganella morganii</i>	< 0,1 – 0,6
<i>Providencia stuartii</i>	≤ 0,1
<i>Shigella spp</i>	< 0,1 12,5
<i>Salmonella tphi</i>	0,097 – 0,39
<i>Ps. æruginosa</i>	0,195 – 50,0
<i>Hæmophilus influenzae</i>	< 0,1 – 0,2
<i>Yersina enterocolitica</i>	< 0,097 – 3,12

<i>Neisseria gonorrhoeæ</i>	< 0,1 – 0,4
<i>Bacteroides fragilis</i>	>100,00

Actividad antibacteriana.-

Muchas enterobacteriáceas se inhiben con Aztreonam a concentraciones < 1mcg/ml. Sin embargo, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacæ* han desarrollado cepas resistentes al Aztreonam, al igual que a la Cefotaxima y Cefotaxidima. No obstante, casi todas las enterobacteriáceas siguen siendo sensibles al Aztreonam a concentraciones de entre 2 veces y 4 veces las CIM (Concentraciones Inhibitorias Mínimas).

Prácticamente todas las cepas de *Pseudomonas æruginosa* son sensibles a concentraciones del antibiótico de 4 veces a 16 veces las CIM.

Todas las especies patógenas del género *Neisseria* (*N. meningitides*, *N. gonorrhoeæ*) resultan inhibidas a concentraciones de Aztreonam de entre 0,03mcg/ml y 0,06mcg/ml, incluyendo a las cepas de *N. gonorrhoeæ* productoras de β lactamasas.

Hæmophilus influenzaæ (tanto las cepas productoras de β lactamasas como las no productoras) son inhibidas por Aztreonam a concentraciones de 0,03mcg/ml a 0,25mcg/ml.

La actividad del Aztreonam es solo moderada frente *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium*, *Proteus fluorescens* y *Samonella maltophilla*.

El tratamiento combinado de Aztreonam con aminoglucósidos es SINÉRGICO para el 30% al 60% de todos los microorganismos Gram negativos estudiados.

Sin embargo, la combinación de Aztreonam con otros antibióticos β lactámicos da lugar a ANTAGONISMO. Por ejemplo, Cefoxitina antagoniza la actividad del Aztreonam frente a las enterobacteriáceas, posiblemente como consecuencia de la producción de β lactamasas.

Propiedades farmacológicas.-

El Aztreonam (Azactam®) puede administrarse por vía IM, IV Bolus o perfusión IV. Las dosis de 2g solo deben administrarse por Perfusión IV.

Tras la infusión intravenosa de dosis de 0,5g, 1g ó 2g, las $C_{MÁX}$ obtenidas fueron de 65,5mcg/ml, 164mcg/ml, y 255mcg/ml, respectivamente

Tras la infusión de dosis de 1g y 2g, las concentraciones al cabo de 8 horas se hallaron en los rangos [1–2mcg/ml], y de [2,5–4mcg/ml], respectivamente.

La principal vía de eliminación es la excreción urinaria del Aztreonam sin metabolizar. En adultos con parámetros de función renal normales, las concentraciones en orina a las 4 horas a 6 horas de la administración de dosis de 0,5g a 1g, fueron respectivamente de 250mcg/ml a 330mcg/ml; y de 710mcg/ml a 720mcg/ml.

La vida media en plasma del Aztreonam en pacientes con función renal normal es de 1 hora y media a 2 horas.

El % de unión a proteínas del plasma se halla en el rango de 56% a 71%.

La posología del Aztreonam debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (ver epígrafe “Reajuste de dosis en insuficiencia renal”). La vida media en plasma en pacientes anéfricos es de 6 horas a 8 horas. La vida media durante la hemodiálisis disminuye hasta 2,7 horas. Aproximadamente el 38% de la dosis administrada se elimina durante una sesión de hemodiálisis; siendo necesaria la mitad de la dosis habitual al final de cada sesión de hemodiálisis.

En infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, la posología debe ser de 2g/6 horas (exclusivamente por Perfusión IV).

Las infecciones urinarias causadas por Gram negativos deben ser tratadas con dosis de 1g/12 ó 24 horas (IM o Perfusión IV).

Los microorganismos con un CIM \leq 8mcg/ml se consideran SUSCEPTIBLES al tratamiento con Aztreonam.

Los microorganismos con un CIM \geq 32mcg/ml se consideran RESISTENTES al tratamiento con Aztreonam.

Los pacientes con meninges no inflamadas, una dosis de 2g de Aztreonam da lugar a concentraciones en el fluido cerebro espinal de 0,5mcg/ml y 1mcg/ml al cabo de 1 hora a 4 horas de la administración, contando el tiempo desde el final de la infusión intravenosa. Las concentraciones en el fluido cerebro espinal se incrementaron hasta 2mcg/ml y 3,2mcg/ml en pacientes con las meninges inflamadas.

Indicaciones y uso clínico del Aztreonam.-

Su espectro de actividad limitado a Gram negativos limita su uso como tratamiento empírico, de modo similar a como sucede con los aminoglucósidos.

Numerosos estudios clínicos han demostrado excelentes resultados cuando Aztreonam es prescrito en monoterapia para infecciones del tracto urinario causadas por enterobacteriáceas, *Pseudomonas aeruginosa* y especies del género *Providencia*. Algunos de estos gérmenes son resistentes a las aminopenicilinas, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, aminoglucósidos, o combinación de estos antibióticos.

El Aztreonam (Azactam®) asociado a Clindamicina (Dalacin®) es eficaz en el tratamiento de las infecciones peritoneales y pélvicas.

La combinación “Aztreonam + Clindamicina” tiene una eficacia comparable con la combinación “aminoglucósido + Clindamicina” en el tratamiento de las infecciones intra-abdominales.

El Aztreonam en régimen de monoterapia ha demostrado utilidad en procesos febriles asociados con cáncer y neutropenia.

También es útil para la resolución de cuadros de osteomielitis por Gram negativos, aunque se precisa un seguimiento prolongado del paciente, ya que la resolución completa depende de diversas variables, quirúrgicas y no quirúrgicas.

Los cuadros de septicemia por Gram negativos han sido resueltos con Aztreonam, tanto si el paciente es neutropénico, como si no lo es.

Las neumonías por Gram negativos responden muy bien (70% a 100% de curación) a la combinación de “Aztreonam + Clindamicina”. Las respuestas son algo

superiores a la asociación "Tobramicina + Clindamicina". En las neumonías de origen nosocomial, la respuesta es mucho más favorable a la asociación "Aztreonam + Clindamicina".

La única limitación para la prescripción del Aztreonam es la alergia al medicamento.

Consideraciones acerca de la seguridad de los tratamientos con Aztreonam.-

Los efectos adversos más comúnmente descritos (estimación < 7% de todos los pacientes tratados) son reacción local en el lugar de inyección, dermatitis, diarrea, náusea y vómito.

Muy raramente se han comunicado casos de nefrotoxicidad, trombocitopenia, y colitis pseudomembranosa; esta última en 3 de 2.833 pacientes tratados (estudio clínico).

Si bien, algunas determinaciones de laboratorio pueden estar alteradas durante el tratamiento con Aztreonam, tales como la "Aspartato aminotransferasa", "Alanina aminotransferasa", y "Fosfatasa alcalina", los signos y síntomas de disfunción hepatobiliar solo se manifiestan en aproximadamente el 1% de todos los pacientes tratados.

Muy raramente se han comunicado incrementos de los tiempos de protrombina, trombotastina parcial activada, eosinofilia y resultados positivos del [test de Coombs](#).

Inmunogenicidad del Aztreonam.-

Aztreonam es débilmente inmunogénico. De todas formas, el lugar de reconocimiento antigénico es distinto en el Aztreonam y en las penicilinas y cefalosporinas. En estas últimas el lugar antigénico de reconocimiento es la estructura bicíclica; mientras que en el Aztreonam es la cadena lateral alifática.

Según datos del fabricante del Aztreonam, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia, es < 1%.

RESUMEN.-

Aztreonam es la única monobactama disponible en el Mercado Farmacéutico. Su espectro antibacteriano se limita a los Gram negativos aerobios, excepto las infecciones del sistema nervioso por estos gérmenes, ya que apenas atraviesa la barrera hematocerebral y hematorraquídea. Teniendo en cuenta que no tiene nefrotoxicidad ni ototoxicidad, debe considerarse una alternativa adecuada a los aminoglucósidos. Debido a esta circunstancia, se prescribe con frecuencia en pacientes con enfermedad renal avanzada y en aquellos sometidos a hemodiálisis.

Además se puede pautar sin problemas a pacientes con hipersensibilidad (conocida o sospechada) a la penicilina y derivados.

Zaragoza, marzo de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza