



Abril 2024

Desabastecimiento de Aztreonam: alternativas en pediatría

Leticia Martínez-Campos, David Aguilera-Alonso y Fernando Baquero-Artigao, en nombre del Grupo de Trabajo PROA-SEIP

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado una nota informativa el 12 de abril de 2024 acerca del desabastecimiento de aztreonam (<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-del-problema-de-suministro-de-azactam-1g-polvo-para-solucion-inyectable-y-de-su-distribucion-controlada/>).

Mientras persista esta situación, las unidades existentes van a ser distribuidas a través del Servicio de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE) de la AEMPS, restringiéndose a los siguientes casos:

- Pacientes con infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de metalo- β -lactamasas (p.ej., VIM, NDM, IMP) en los que no puedan administrarse antibióticos no β -lactámicos o cefiderocol.
- Pacientes con hipersensibilidad confirmada o alta sospecha de hipersensibilidad a β -lactámicos en los que no puedan utilizarse las alternativas propuestas en la página de la AEMPS sobre alternativas al uso de aztreonam en pacientes con alergia a β -lactámicos (<https://www.aemps.gob.es/profesional-sanitario/problemas-de-suministro-de-medicamentos/alternativas-al-uso-de-aztreonam-en-pacientes-con-alergia-a-betalactamicos/>)

En este documento sugerimos las **alternativas en los pacientes pediátricos** en estos dos supuestos, previa consulta siempre con el especialista en enfermedades infecciosas pediátricas:

1-Infecciones pediátricas por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas de clase B (metalo- β -lactamasas)

Aztreonam mantiene actividad frente a los aislamientos de bacilos gramnegativos productores de metalo- β -lactamasas (VIM, NDM, IMP). Sin embargo, estos aislamientos frecuentemente coproducen otras β -lactamasas (p.ej., β -lactamasas de espectro extendido) capaces de inactivar a aztreonam. El inhibidor de β -lactamasas **avibactam** es capaz de inhibir muchas de esas β -lactamasas, por lo que la combinación con aztreonam (actualmente mediante la coadministración con ceftazidima-avibactam, al no estar comercializado en nuestro país todavía aztreonam-avibactam), recupera la actividad de aztreonam frente a muchos de estos aislamientos.

Alternativas:

1- En el caso de infección del tracto urinario:

- Cistitis aguda: fosfomicina trometamol (en mayores de 12 años) o fluoroquinolonas.
- Pielonefritis: aminoglucósidos o fluoroquinolonas (tras comprobar sensibilidad).

2- En infecciones fuera del tracto urinario producidas por microorganismos con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de meropenem menor de 4 mg/L, podemos utilizar **meropenem a dosis optimizada** (dosis alta en perfusión en 3 horas), **en combinación con un segundo antibiótico** con actividad *in vitro* frente al microorganismo aislado.

3- En infecciones por bacterias con CMI de meropenem ≥ 4 mg/L podemos utilizar **cefiderocol** de forma *off-label* (no aprobada actualmente en menores de 18 años). Se trata de una nueva cefalosporina siderófora activa frente a la mayoría de carbapenemasas, incluidas las metalo- β -lactamasas. Ha completado el reclutamiento en un ensayo clínico fase II en pacientes de 3 meses a 18 años (ClinicalTrials.gov ID NCT04335539) y se encuentra actualmente en fase II de ensayo clínico incluyendo pacientes desde el nacimiento con ≥ 26 semanas de edad gestacional (ClinicalTrials.gov ID NCT06086626).

2-Infecciones en niños con alergia confirmada o sospecha de alergia a β -lactámicos.

Los antibióticos β -lactámicos suponen alrededor del 80% de las consultas por alergia a medicamentos en pediatría especializada. De ellos, las penicilinas son los más frecuentemente implicados, y actualmente las aminopenicilinas (amoxicilina) ocupan el primer lugar.

La prevalencia de alergia a β -lactámicos autodeclarada en niños oscila entre 1,7 y 5,2%, aunque solo una minoría (< 20%) son diagnosticados como verdaderamente alérgicos. Las reacciones anafilácticas varían entre un 0,01 y un 0,05%, siendo excepcionales y generalmente menos graves en los niños. En el caso de valoración alergológica previa, seleccionar la antibioterapia teniendo en cuenta las recomendaciones emitidas.

Alternativas:

En el documento de SEIP de alergia a β -lactámicos se recoge el tratamiento recomendado en niños alérgicos (<https://www.analesdepediatria.org/es-documento-consenso-sociedad-espanola-infectologia-articulo-S1695403316302077>)

En las reacciones alérgicas tardías no graves pueden seguir utilizándose algunas cefalosporinas (ver reacciones cruzadas en el documento citado).

En las reacciones anafilácticas o tardías graves, el documento recoge también las alternativas terapéuticas a los β -lactámicos. Aztreonam solo se recomienda en caso de

sepsis, infecciones del sistema nervioso central e infecciones abdominales graves. Ante el desabastecimiento de aztreonam sugerimos las siguientes alternativas:

1- Dado que la reactividad cruzada con los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem) es muy baja (0,9%), podrían emplearse en el medio hospitalario, bajo la supervisión de los Servicios de Alergia, en provocación gradual controlada y previa comprobación de test cutáneo negativo.

2- En caso de no poder usarse carbapenémicos, la alternativa empírica, al igual que en adultos, sugeridas son:

- Sepsis: vancomicina + quinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) + aminoglucósido (gentamicina o amikacina)
- Meningitis: vancomicina + quinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) +/- aminoglucósido (gentamicina o amikacina)
- Absceso cerebral: vancomicina + quinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) + metronidazol +/- aminoglucósido (gentamicina o amikacina)
- Infecciones graves abdominales: amikacina o ciprofloxacino + metronidazol o, en mayores de 8 años, tigeciclina en monoterapia.



Tabla . Dosis de las alternativas al aztreonam en el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas de clase B (metalo- β -lactamasas) y en alergia a β - lactámicos.

ATB	Dosis	Dosis máxima
Amikacina ¹	15-22,5 mg/kg/día iv/im c/24h.	1,5 g/día. Concentración plasmática objetivo: pico (30-60 minutos después de la infusión de la segunda dosis): 25-35 μ g/mL si 15 mg/kg/día y 35-60 μ g/mL si 22,5 mg/kg/día; valle (30 minutos antes de la segunda dosis): <4 μ g/mL. Considerar 22-30 mg/kg/día iv/im c/24h en pacientes con shock, infecciones pulmonares y fibrosis quística.
Gentamicina	5-7,5 mg/kg/día iv/im c/24h.	Concentración plasmática objetivo: pico (30-60 minutos después de la infusión de la segunda dosis): 10-20 μ g/mL si 5- 7,5 mg/kg/día y 20-30 μ g/mL si 7,5-10 mg/kg/día; valle (30 minutos antes de la segunda dosis): <1 μ g/mL. Considerar 7,5-10 mg/kg/día iv/im c/24h en pacientes con shock, infecciones pulmonares y fibrosis quística.
Levofloxacinio ¹	>6 meses y <5 años: 16-20 mg/kg/día vo/iv c/12h. \geq 5 años: 10 mg/kg/día vo/iv c/24h.	500 mg/día (dosis estándar), 750 mg/día (dosis alta).
Ciprofloxacino ¹	Niños: 30-40 mg/kg/día vo/iv c/8h.	vo: 1,5 g/día; iv: 1,2 g/día.
Fosfomicina trometamol ¹⁻²	En mayores de 12 años y en ITUS vías bajas: 3g dosis única VO.	3 g/día.
Meropenem ¹	120 mg/kg/día iv c/8h en perfusión extendida en 3h. <1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN.	6 g/día.
Metronidazol ¹	40 mg/kg/día vo c/6h o iv c/6-8h.	2,25 g/día vo; 4 g/día iv.
Tigeciclina ³⁻⁴	Niños de 8 a <12 años de edad: 1,2 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas Mayores de 12 años: 50 mg cada 12 horas.	50 mg cada 12 horas .
Cefiderocol ⁵	Perfusión IV en 3 horas: \geq 3 meses: 60 mg/kg/dosis c/8h. Dosis en <3 meses: consultar dosis de ensayo clínico NEO-CEFI: https://www.who.int/publications/i/item/9789240084599	2 g/8h.

¹ <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2021/03/Tabla-dosis-antibióticos-pediatria.-v1.0..pdf>

² No utilizar en pielonefritis ni en menores de 12 años

³ No indicada en menores de 8 años

⁴ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137861/anx_137861_es.pdf

⁵ Actualmente no aprobado en <18 años. Dosis procedente de ensayos clínicos.