

TECNOLOGÍA AL RESCATE: DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR AZTREONAM MEDIANTE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

Thomas Betancourt¹ , Daniela González-Guerrero¹ , Darlenys Meneses¹ ,
Zully Andreína Réquiz² , L.R. Gaslonde Betancourt³ , Juan Celis⁴ ,
Fernando Javier Carrera-Viñoles⁵ .

Resumen

El aztreonam, un antibiótico monobactámico eficaz contra bacterias Gram-negativas, es utilizado comúnmente en infecciones graves, incluidas aquellas de piel y partes blandas. Sin embargo, la formulación de este antibiótico incluye L-arginina, un aminoácido que puede inducir hipoglucemía en pacientes con diabetes. Aunque la L-arginina tiene efectos beneficiosos como la mejora de la sensibilidad a la insulina y la vasodilatación, su administración junto con aztreonam podría provocar una liberación inapropiada de insulina, aumentando el riesgo de hipoglucemía, especialmente en pacientes que ya reciben insulina exógena. Este artículo presenta el caso de una paciente que vive con diabetes tipo 2, hospitalizada por un absceso en la región interescapular, quien experimentó episodios de hipoglucemía que coincidieron con la administración de aztreonam. Estos episodios fueron detectados gracias al monitoreo continuo de glucosa (MCG), que permitió la identificación temprana de las fluctuaciones glicémicas y la implementación de una carga de glucosa para contrarrestar la hipoglucemía. El MCG es crucial en el manejo de pacientes con diabetes, ya que ofrece mediciones continuas que permiten ajustes rápidos en la insulinoterapia, mejorando el control de la glucosa y reduciendo el riesgo de complicaciones. El uso de MCG en pacientes hospitalizados con diabetes y bajo tratamiento antibiótico, como aztreonam, mejora el manejo de la glicemia, ayudando a prevenir tanto hipoglucemias como hiperglucemias y optimizando el tratamiento en situaciones críticas. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 163-169.*

Palabras clave: Monitorización continua de glucosa, MCG, diabetes, diabetes tipo 2, hipoglucemía, aztreonam, L-arginina, óxido nítrico.

TECHNOLOGY TO THE RESCUE: DETECTION AND PREVENTION OF AZTREONAM-INDUCED HYPOGLYCEMIA BY CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

Abstract

Aztreonam, a monobactam antibiotic effective against Gram-negative bacteria, is commonly used in severe infections, including those of the skin and soft tissue. However, the formulation of this antibiotic includes L-arginine, an amino acid that can induce hypoglycemia in patients with diabetes. Although L-arginine has beneficial effects such as improved insulin sensitivity and vasodilation, its administration together with aztreonam could lead to inappropriate insulin release, increasing the risk of hypoglycemia, especially in patients already receiving exogenous insulin. This article presents the case of a patient living with type 2 diabetes, hospitalized for an abscess in the interscapular region, who experienced episodes of hypoglycemia that coincided with the administration of aztreonam. These episodes were detected thanks to continuous glucose monitoring (CGM), which allowed early identification of glycemic fluctuations and implementation of a glucose load to counteract hypoglycemia. The CGM is crucial in the management of patients with diabetes, as it provides continuous measurements that allow rapid adjustments in insulin therapy, improving glucose control and reducing the risk of complications. The use of CGM in hospitalized patients with diabetes and under antibiotic treatment, such as aztreonam, improves glycemic management, helping to prevent both hypoglycemia and hyperglycemia and optimizing treatment in critical situations. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (2): 163-169.*

Keywords: Continuous glucose monitoring, CGM, diabetes, type 2 diabetes, hypoglycemia, aztreonam, L-arginine, nitric oxide.

¹Médico residente de segundo año del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ²Médico Internista/Endocrinólogo, Adjunto del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ³Médico Internista, Adjunto del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ⁴Médico Internista/Oncólogo, Adjunto del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. ⁵Médico Internista/Endocrinólogo, Jefe del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. Correo electrónico:



Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

INTRODUCCIÓN

El aztreonam es un antibiótico bactericida que interfiere en la síntesis de la pared celular bacteriana, siendo su mecanismo similar al de las penicilinas y las cefalosporinas. Se une preferentemente a la proteína de unión a la penicilina-3 (PBP-3) de las bacterias gramnegativas y provoca su lisis y muerte. El aztreonam tiene poca afinidad por las PBP de las bacterias grampositivas y anaerobias, lo que explica su estrecho espectro de actividad¹.

Si bien no existe evidencia científica clara sobre el efecto directo del Aztreonam sobre el metabolismo de carbohidratos ni la síntesis o secreción de insulina, se propone la hipótesis de que los efectos hipoglicemiantes de la administración de aztreonam, como los evidenciados en la paciente descrita a continuación, pueda deberse a un efecto indirecto mediado por la L-arginina, un compuesto contenido en las formulaciones de dicho antibiótico usadas a nivel hospitalario en nuestro país.

Como fue mencionado, ciertas formulaciones de aztreonam pueden contener arginina como excipiente, aunque no es común en todos los productos. La arginina puede ser utilizada en algunas presentaciones inyectables de aztreonam para ajustar el pH de la solución y mejorar la solubilidad del fármaco, lo que contribuye a la estabilidad de la preparación.

La L-arginina es el único sustrato endógeno para la síntesis de óxido nítrico (NO) en el cuerpo humano. La producción de NO se produce durante la conversión de L-arginina en L-citrulina. La reacción se produce gracias al oxígeno molecular, sintasa de óxido nítrico (NOS) y diversos cofactores de la reacción.

Las enzimas NOS existen en 3 isoformas. Los tipos 1 y 3 se denominan NOS constitutiva y son componentes permanentes de las células. Las formas constitutivas producen pequeñas cantidades de NO de forma pulsátil. El tipo 2 es la forma inducible, cuando se activa sintetiza grandes cantidades de NO de forma continua hasta que se agota el sustrato L-arginina².

A pesar de la realización de numerosos estudios, todavía no se ha podido determinar el efecto exacto ni el mecanismo de acción de la L-arginina en los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y sus complicaciones. Los estudios muestran a menudo resultados diversos y contradictorios. Sin embargo, los que se pueden detectar en las investigaciones con mayor frecuencia y que muestran el mayor potencial terapéutico de la L-arginina son la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo, el aumento de los niveles de NO y la vasodilatación de los vasos. En uso prolongado, la L-arginina también puede mejorar la tolerancia a la glucosa e incluso reducir el riesgo de diabetes.

En el siguiente caso clínico se demuestra como el uso de Aztreonam y uno de sus excipientes (L-arginina) ocasionaron diversos episodios de hipoglucemia en una paciente que vive con diabetes tipo 2 y quien se encontraba hospitalizada en el Hospital Vargas de Caracas por presentar absceso en región interescapular, la cual portaba durante su hospitalización un monitor continuo de glucosa para garantizar su control metabólico, evitando así la variabilidad glicémica vista mediante el monitoreo periódico de la glicemia capilar, hecho que permitió demostrar gráficamente los fortuitos eventos de hipoglucemia antes descritos y su correlación con la administración de Aztreonam.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 58 años de edad quien presentaba al ingreso dolor abdominal intenso en hipocondrio derecho desde el 1 de marzo de 2024, el cual se exacerba tras la ingesta alimentaria. El dolor es descrito como cólico, irradiado a la región supraescapular derecha, concomitantes náuseas y episodios eméticos de contenido bilioso. Además, presentaba ictericia, coluria y acolia, síntomas que persistieron hasta su ingreso al hospital el 6 de marzo.

La cual contaba con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) controlada, diabetes tipo 2 (DT2) en tratamiento con insulina NPH, e hipotiroidismo no tratado. Al ingreso, la paciente se encuentra en regulares condiciones generales, hemodinámicamente estable, con una presión arterial de 160/100 mmHg y una frecuencia cardíaca de 96 lpm. En la piel se observan signos de palidez cutáneo-mucosa generalizada y úlcera por presión en la región interescapular, de 8 cm de diámetro, con bordes irregulares y descarga seropurulenta fétida a través de la misma. En el abdomen, presentaba dolor a la palpación en la región del hipocondrio derecho, con signo de Murphy positivo. Planteándose a su ingreso la presencia de síndrome ictero-obstructivo, diabetes tipo 2 descompensada, trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia e hiperkalemia) y úlcera por presión sobreinfectada en región interescapular.

Laboratorios al ingreso

Hematología completa:

22.02.2025: Leu: 21.37 Neu: 92% Lin: 5% HGB: 8.2
HCT: 25% VCM: 81 HCM: 27 CHCM: 33 PLT: 126

Química sanguínea

20.05.25: Glic: 270 Urea: 32 Creat: 2.0 TFG: 25 ml/min/1.73 m² TGO: 347 TGP: 70 Bil T: 2.8 Bil D: 0.7 Bil I: 2.10 GGT: 720 ALP: 1320 PCR: 6.40 Procalcitonina: 4.30

Electrolitos

22.02.25: Na+: 130 K+: 6.1 Cl-: 102

Evolución clínica

Durante su hospitalización, la paciente fue tratada inicialmente para controlar la hiperglucemia y las alteraciones electrolíticas. La terapia de insulinoterapia basal-bolus se inició para corregir su diabetes, y la reposición de líquidos y electrolitos fue un aspecto clave en su manejo. La función renal mostró una leve mejoría en los primeros días de hospitalización. En el cuarto día de hospitalización, se observó una mejoría en la función renal, con una TFG de 52 ml/min/1.73 m². Además, se observó una disminución en la hiperglucemia, aunque persistieron valores elevados, lo que motivó ajustes en la dosis de insulina, así como la implementación de monitor continuo de glucosa. La paciente fue sometida a una cirugía para la corrección del absceso interescapular, relacionado con la úlcera por presión de grado III. Tras la cirugía, la paciente presentó signos de mejoría clínica, sin embargo, durante el curso de la antibioticoterapia dirigida a bacterias aisladas en cultivo de descarga purulenta del absceso interescapular, la misma presentó episodios periódicos de hipoglucemias que coincidieron con la administración del antibiótico monobactámico Aztreonam.



Figura 1. Registro diario de monitor continuo de glucosa que demuestra episodios de hipoglucemia posteriores a administración de Aztreonam cada 8 horas durante el segundo día del inicio de dicho tratamiento (flechas rojas indican momento de administración de Aztreonam).

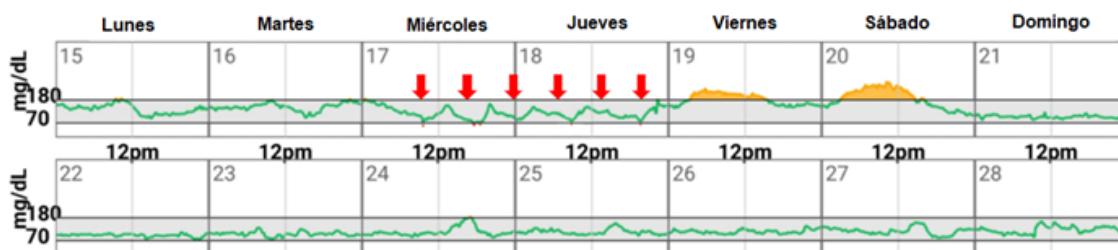


Figura 2. Registro semanal de monitor continuo de glucosa que demuestra episodios de hipoglucemia posteriores a administración de Aztreonam (flechas rojas). Dicho medicamento (flechas rojas) se inició en 17/03/24, coincidiendo así el efecto del tratamiento con períodos de hipoglucemia posteriores. → El día 19/03/24 se inició la administración de carga de glucosa de 25g previo a la administración del Aztreonam, logrando contrarrestar el efecto hipoglucemiante de tal fármaco y de sus componentes.

En vista de tal fenómeno, el cual se manifestó desde el día de inicio del tratamiento (Domingo 16/03/25) hasta el día en el que se produjeron tres marcados descensos de la glicemia de la paciente (Figura 1), llegando hasta la hipoglucemia nivel 3 en dos ocasiones, se decidió iniciar carga oral glucosada con 25g de carbohidratos de acción rápida previa a administración de Aztreonam. Lo cual ocasionó intervalos de hiperglucemia durante los dos primeros días (miércoles 19/03/25 y jueves 20/03/25), logrando valores dentro del rango en los días sucesivos (Figura 2).

DISCUSIÓN

El aztreonam es un antibiótico betalactámico de la clase de los monobactámicos que ejerce su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, un mecanismo común entre los antibióticos betalactámicos. Su actividad está dirigida principalmente a patógenos Gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros, siendo especialmente útil en infecciones nosocomiales, infecciones del tracto urinario y en infecciones complicadas de piel y partes

blandas. La utilización de aztreonam en pacientes con diabetes presenta ventajas debido a su perfil de seguridad relativamente favorable, especialmente en el tratamiento de infecciones producidas por patógenos Gram-negativos, dado que estos pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes por la alteración de la respuesta inmune y las comorbilidades asociadas a la diabetes³.

Sin embargo, en pacientes que viven con diabetes, la diabetes en sí misma es un factor que favorece la disfunción de la respuesta inmune, lo que aumenta el riesgo de infecciones crónicas y complicaciones. La administración de antibióticos, como el aztreonam, en estos pacientes debe ser cuidadosamente monitorizada, no solo para evaluar la eficacia en la erradicación de la infección, sino también para prevenir efectos adversos relacionados con los tratamientos concomitantes, tales como las alteraciones en los niveles de glucosa en sangre. En estos pacientes, la infección y el tratamiento antimicrobiano pueden alterar el metabolismo glucídico, lo que requiere un ajuste cuidadoso de la terapia insulínica⁴⁻⁶.

La formulación del aztreonam incluye arginina como excipiente, una sustancia que puede tener efectos significativos en el metabolismo glucídico. La arginina es un aminoácido esencial involucrado en la síntesis de óxido nítrico (NO) a través de la actividad del óxido nítrico sintasa. Este proceso tiene efectos sobre la vasodilatación y la modulación del metabolismo energético, incluida la regulación de la glucosa. En pacientes con diabetes, la administración de arginina puede inducir una liberación significativa de insulina a través de la estimulación de las células β pancreáticas, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa en sangre, creando un escenario propenso para el desarrollo de hipoglucemia^{7,8}.

El mecanismo exacto por el cual la arginina induce hipoglucemia es complejo e involucra la regulación tanto de la secreción insulínica como de la sensibilidad a la insulina. La arginina puede incrementar la liberación de insulina en respuesta a los cambios en la glucosa sanguínea y, en pacientes con diabetes de tipo 1 o 2, este incremento de insulina puede ser inapropiado, dado que estos pacientes ya están recibiendo terapias con insulina exógena. De este modo, la administración de aztreonam con arginina puede generar un efecto aditivo que resulte en un descenso excesivo de los niveles de glucosa, lo que potencialmente desencadena episodios de hipoglucemia. Este fenómeno resalta la necesidad de un manejo clínico más preciso y personalizado al utilizar este medicamento en pacientes diabéticos⁹.

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha demostrado ser una herramienta invaluable en la gestión de pacientes hospitalizados, especialmente aquellos con diabetes y con condiciones que alteran el metabolismo de la glucosa, como infecciones y tratamientos farmacológicos complejos. El MCG permite una medición ininterrumpida de la glucosa en intersticio, ofreciendo datos continuos que pueden guiar las intervenciones terapéuticas de manera más precisa que las mediciones esporádicas mediante glucómetro tradicionales⁷. En pacientes hospitalizados con infecciones y mal control metabólico previo, el MCG facilita la detección temprana de fluctuaciones glicémicas, permitiendo ajustes inmediatos de la dosis de insulina, con el objetivo de evitar tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia^{10,11}.

En este contexto, el MCG es especialmente útil en el manejo de pacientes que requieren insulina basal-bolus, como en el caso de la paciente con diabetes tipo 2, que presenta una infección bacteriana. El esquema de insulina

Glargina y Glulisina utilizado en estos pacientes, en combinación con el MCG, optimiza el control glicémico al permitir ajustes rápidos y adecuados de la dosis de insulina, según las fluctuaciones continuas de glucosa. Este enfoque no solo mejora la estabilidad de los niveles glicémicos, sino que también reduce el riesgo de efectos adversos asociados con las variaciones abruptas de glucosa, como la hipoglucemia y las complicaciones infecciosas prolongadas^{12,13}.

Además, el MCG puede contribuir a la identificación de hipoglucemias no detectadas en pacientes con alteración del nivel de conciencia o aquellos que no manifiestan síntomas clásicos de hipoglucemia. La capacidad de la tecnología para alertar a los profesionales de salud sobre la hipoglucemia potencial permite intervenciones tempranas que pueden prevenir complicaciones graves, como eventos cardiovasculares, alteraciones neurológicas y la prolongación de la estancia hospitalaria^{14,15}.

CONCLUSIÓN

En este estudio se destaca la importancia de reconocer los efectos hipoglicemiantes potenciales del aztreonam, particularmente debido a la presencia de L-arginina en su formulación. A pesar de que no existen estudios definitivos sobre el impacto directo de este antibiótico sobre el metabolismo de los carbohidratos, la evidencia clínica sugiere que la L-arginina podría inducir una liberación inapropiada de insulina, lo que lleva a episodios de hipoglucemia en pacientes con diabetes. El monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha demostrado ser una herramienta clave para gestionar estos efectos, permitiendo ajustes dinámicos en la insulinoterapia y reduciendo el riesgo de fluctuaciones glicémicas peligrosas.

Este enfoque personalizado en el manejo de pacientes hospitalizados con diabetes es crucial para mejorar la seguridad y el control metabólico, especialmente en el contexto de infecciones graves y tratamientos antibióticos complejos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1335-45. DOI: 10.1056/NEJMra1202619
2. Carmeli Y, Eliopoulos GM. Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: challenges and hope. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:18-22. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01858.x
3. Falagas ME, Koletsis G, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(2):135-41. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.05.001
4. Bassetti M, Vena A, Croatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections: focus on ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3533-50. DOI: 10.2147/DDDT.S246288
5. Kaye KS, Pogue JM. Innovative strategies for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 1:S21-7. DOI: 10.1093/cid/ciu814
6. El-Sayed MH, El-Sayed NM, Rodriguez-Vazquez M, Sharma A, Webber M, Falconer RA. L-arginine: From metabolic functions to nanomedicine applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023;195:114772. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114772
7. Piatti PM, Monti LD, Caumo A, Galli L, Castelnuovo AM, Magni F, et al. L-arginine stimulates

- insulin secretion in humans via a nitric oxide-dependent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):475-81. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7172
8. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galli-Kienle M, Piatti PM. Short-term intravenous L-arginine infusion fails to affect glucose metabolism in type 2 diabetic patients with or without microalbuminuria. *Metabolism.* 2006;55(11):1456-61. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.06.014
9. Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M. L-arginine and blood pressure: evidence from experimental and human studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000;10(6):319-25. PMID: 11215495
10. Bergenstal RM, Tamborlane WV, моментально Ahmann A, Beck RW, Buse JB, съедобные Garg S, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(4):311-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1002853
11. Hermayer KL, Loftley AS, Reddy S, Narla SN, Epps NA, Zhu Y. Challenges of inpatient blood glucose monitoring: standards, methods, and devices to measure blood glucose. *Curr Diab Rep.* 2015 Mar;15(3):10. doi: 10.1007/s11892-015-0582-9. PMID: 25644818.
12. Spanakis EK, Urrutia A, Galindo RJ, et.al. Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Administration in Hospitalized Patients With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2022 Oct 1;45(10):2369-2375. doi: 10.2337/dc22-0716. PMID: 35984478; PMCID: PMC9643134.
13. Price C, Ditton G, Russell GB, Aloj J. Reliability of Inpatient CGM: Comparison to Standard of Care. *J Diabetes Sci Technol.* 2023 Mar;17(2):329-335. doi: 10.1177/19322968211062168. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34911384; PMCID: PMC10012376.
14. Rivas-Montenegro A, et al. Continuous Glucose Monitoring in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes: A Step Forward in Inpatient Glycemic Control. *Endocr Pract.* 2025 Feb 13. doi: 10.1016/j.eprac.2025.02.007.
15. Baker M, Musselman ME, Rogers R, Hellman R. Practical implementation of remote continuous glucose monitoring in hospitalized patients with diabetes. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Mar 7;79(6):452-458. doi: 10.1093/ajhp/zxab456. PMID: 34849550; PMCID: PMC8767852.

Recibido: 01/10/2024

Aceptado: 30/10/2024