

# Antimicrobianos en neonatología. Parte II: Recomendaciones para la dilución y administración de antimicrobianos utilizados en el recién nacido

## Antimicrobials in neonatology. Part II: Recommendations for the dilution and administration of antimicrobials in the newborn

Patricia Klahn A.<sup>1,3</sup>, Marlon Barraza O.<sup>1,4</sup>, Claudio González M.<sup>1,5,6,\*</sup>, Rubén Hernández M.<sup>1,7,\*</sup>, y Alejandra Sandoval C.<sup>2,3,8,9</sup>

<sup>1</sup>Químico Farmacéutico.

<sup>2</sup>Médico Infectólogo Pediátrico.

<sup>3</sup>Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

<sup>4</sup>Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Hospital Exequiel González Cortez. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Comité Consultivo Antimicrobianos SOCHINF.

<sup>7</sup>Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

<sup>8</sup>Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

<sup>9</sup>Comité Consultivo infecciones Neonatales SOCHINF.

\*Los autores declaran reciente cambio de afiliación a Complejo Asistencial Barros Luco y Hospital Exequiel González Cortés, respectivamente.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Este trabajo no posee fuentes de financiamiento.

Recibido: 15 de junio de 2021

### Resumen

Los antimicrobianos corresponden al grupo de medicamentos más utilizados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales; no obstante, su uso ha sido asociado a constantes errores de medicación en la práctica clínica. Paradojalmente, aún no existe consenso en torno a la administración adecuada de estos medicamentos y existen importantes brechas de conocimiento en torno a los procesos de dosificación, administración y manipulación de antimicrobianos en esta población. Con el fin de mejorar el uso de antimicrobianos, disminuir errores y optimizar los resultados clínicos en el recién nacido, la presente revisión tiene por objetivo entregar recomendaciones y servir de guía para la correcta preparación de aquellos antimicrobianos de mayor relevancia en neonatología.

*Palabras clave:* recién nacidos; antimicrobianos; dosificación; administración; dilución.

### Abstract

Antimicrobials are among the most commonly prescribed classes of medications in Neonatal Intensive Care Units; however, its use has been constantly associated with a number of medication errors in clinical practice. In contrast to this situation, there is no common agreement when it comes to determining the right dosing, administration, or handling of antibiotics in this population. In order to help improve the use of antibiotics, decrease the rate of medication errors and optimize clinical results in the newborn, this review aims to provide recommendations to support and guide the correct preparation of some of the most relevant antibiotics used in neonatal wards.

*Keywords:* newborn; antimicrobials agents; dosing; drug administration; dilution.

### Correspondencia a:

Patricia Klahn Acuña  
paty.klahn@gmail.com

## Introducción

Los neonatos ingresados a Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) están expuestos tempranamente en su vida a un gran número de medicamentos. Se estima que, en promedio, un recién nacido (RN) en UCIN podría recibir aproximadamente cuatro cursos de medicamentos durante su hospitalización, pudiendo incluso aumentar hasta un promedio de 17 cursos en un RN de extremo bajo peso al nacer<sup>1</sup>. Al respecto, es sabido que el uso de antimicrobianos (ATM) concentra gran parte de ese número, siendo éstos uno de los grupos de fármacos más ampliamente utilizados en este tipo de pacientes<sup>1,2</sup>. A nivel nacional, Jiménez y cols., estimaron que alrededor de 32% de los RN hospitalizados estuvieron expuestos al menos a un ATM<sup>3</sup>; no obstante, este número puede variar dependiendo de las características y complejidad de la unidad neonatal evaluada<sup>4,5</sup>.

Si bien, en los últimos 10 años se han realizado considerables esfuerzos por mejorar los conocimientos en materia de dosificación, seguridad y efectividad de antimicrobianos en el RN<sup>6</sup>, la incidencia de errores asociados a su uso es aún elevada<sup>7-9</sup>, variando entre 38<sup>10</sup> y 65% del total de medicamentos utilizados en algunos casos<sup>11</sup>. De estos errores, se ha observado por un lado que, el sobreuso de estos fármacos puede asociarse a un aumento en el riesgo de enterocolitis necrosante, candidiasis, sepsis neonatal tardía e incluso muerte<sup>8,9</sup>; y por otro, que la subdosificación estaría estrechamente relacionada a bajas concentraciones del ATM en el sitio de infección, pobre respuesta clínica y a un aumento en la probabilidad de selección de microorganismos multirresistentes<sup>12</sup>. Aun cuando lo anterior pudiese relacionarse más directamente con los objetivos de los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA), estos problemas clínicos también podrían producirse como consecuencia de una inadecuada dosificación, preparación y/o administración de un ATM. Por consiguiente, resulta de vital importancia optimizar el uso y administración de este tipo de medicamentos en la población neonatal.

Los errores de administración son de los más comunes en UCIN<sup>13</sup> pues en, parte, la compleja y cambiante farmacocinética del neonato desafía diariamente la necesidad de calcular y corregir los procesos de dosificación, dilución y manipulación de fármacos. Chappell y Newman documentaron que 31% de los medicamentos endovenosos prescritos en RN, a dosis menores a un décimo de la dosis de presentación del vial (destinados para el uso primordialmente en adultos), resultaron en un aumento significativo de entre 10 y 100 veces en la incidencia de errores de administración<sup>14</sup>. Tomando estos puntos en consideración, y en vista del amplio uso de ATMs en el neonato, es especialmente importante concentrar los esfuerzos de todo el equipo multidisciplinario y propiciar

la participación activa de médicos, farmacéuticos y enfermería/matronería para prevenir la ocurrencia de errores de este tipo. Así, con el objetivo de estandarizar la práctica clínica, y con ello disminuir las consecuencias asociadas al mal uso de estos medicamentos, esta revisión busca crear recomendaciones para la correcta manipulación y dilución de aquellos ATM de mayor relevancia en neonatología.

Las recomendaciones entregadas en la Tabla 1 fueron realizadas conforme a algunos de los ATM incluidos en el documento “Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas en la más reciente evidencia en recién nacidos. Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología”<sup>15</sup>.

A continuación, se discuten algunos de los aspectos más importantes relacionados al uso y preparación de ATMs en neonatología. Para ello, con el fin de unificar criterios y mejorar la comprensión de los conceptos desarrollados, la Tabla 2 resume algunos de los términos clave utilizados en esta revisión.

## Administración

La falta de formulaciones farmacéuticas con dosis apropiadas para el neonato, con frecuencia, resulta en el uso *off-label* de medicamentos formulados para adultos<sup>37</sup>. Esta característica muchas veces obliga al profesional a manipular los medicamentos en múltiples ocasiones durante su preparación, aumentando en consecuencia las complicaciones asociadas a una dosis inadecuada<sup>38,39</sup> (por ej.: subdosificación, sobredosificación, efectos adversos, etc.). Campino y cols., analizaron un total de 91 muestras, 52 de vancomicina y 39 de tobramicina, detectando errores de cálculo en 4,6% y errores de precisión en 37,9% de estos. Si bien los autores concluyeron que los errores registrados no resultaron en un perjuicio clínico evidente, sí reconocieron que estos son una fuente potencial de complicaciones graves, destacando la importancia de mejorar los métodos usados para la preparación de medicamentos de uso intravenoso<sup>40</sup>.

Por otro lado, los errores de dilución y/o reconstitución ocurridos durante la preparación de fármacos intravenosos pueden también significar un riesgo directo para el paciente neonatal<sup>41</sup>. En particular, la tolerancia de los vasos venosos puede verse directamente afectada por factores como la osmolaridad del medicamento. Así, el riesgo de infiltración o extravasación es mayor con el uso de soluciones consideradas hiperosmolares (> 280 mOsm en neonatos); no obstante, esta variable es posible de manejar con una reconstitución y/o dilución apropiada<sup>41</sup>. Como ejemplo de ello citamos el caso de ampicilina que, en comparación al proceso de reconstitución estándar con agua estéril para inyectables, al ser reconstituida en cloruro de sodio 9%, aumenta hasta dos veces su osmo-

**Tabla 1. Recomendaciones para reconstitución, dilución y administración de antimicrobianos en el paciente neonato**

Medicamento	Presentación	Velocidad de administración	Reconstitución	Dilución	Suero compatible <sup>a</sup>	Estabilidad	Incompatibilidades <sup>b</sup>	Referencias
Amikacina	Solución inyectable 100 mg/2 ml	30 min	No requiere.	10 mg/ml	SF, SG 5%	Usar y eliminar	Ampicilina, anfotericina B, cloxacilina, cotrimoxazol, dexametasona, fentoina, indometacina	(16), (17)
Ampicilina	Polvo para solución inyectable 500 mg	3-5 min; 30 min si dosis > 50 mg/kg	5 ml de agua bidestilada	100 mg/ml (no requiere)	No aplica	Reconstituido, máximo 1 h a t° ambiente	Amikacina, fluconazol, gentamicina, midazolam	(18), (19), (20)
Azitromicina	Liofilizado para Solución inyectable 500 mg	60 min	4,8 ml de agua bidestilada	2 mg/ml	SF, SG 5%, Ringer Lactato	Reconstituido y diluido, máximo 24 h a t° ambiente y 7 días bajo refrigeración	Amikacina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, clindamicina, cloxacilina, cloruro de potasio, fentanilo, furosemida, gentamicina, morfina, piperacilina-tazobactam	(21), (22), (23)
Cefazolina	Polvo estéril para solución inyectable 1.000 mg	10- 60 min	10 ml de agua bidestilada	20 mg/ml	SF, SG 5%, SG 10%	Reconstituido máximo 24 h a t° ambiente y 10 días bajo refrigeración. Se recomienda usar y eliminar	Amikacina, amiodarona, anfotericina B, caspofungina, gentamicina, vancomicina	(17), (19)
Cefotaxima	Polvo para solución inyectable 1.000 mg	20- 30 min	10 ml de agua bidestilada	40 mg/ml	SF, SG 5%, SG 10%, Ringer Lactato	Diluido 24 h a t° ambiente y 7 días bajo refrigeración	Fluconazol, vancomicina	(19), (20)
Ceftarolina	Polvo liofilizado para solución inyectable 600 mg	30-60 min	20 ml de agua bidestilada	12 mg/ml	SF, SG 5%	Diluido, a t° ambiente 6 h y 24 h bajo refrigeración	Anfotericina B, caspofungina, diazepam, dobutamina, labetalol	(24), (25)
Ceftazidima/avibactam	Polvo para solución para perfusión Ceftazidima 2 g, Avibactam 0,5 g	120 min	10 ml de agua bidestilada	8-40 mg/ml ceftazidima	SF, SG 5%, Ringer Lactato	Reconstituido, 30 min (se recomienda diluir inmediatamente) y diluido, hasta 12 h a t° ambiente y 24 h bajo refrigeración	Vancomicina	(26), (27)
Ciprofloxacina	Solución inyectable 200 mg/ 100 ml	60 min	No requiere	No requiere	n/a	Se recomienda usar dentro de 24 h una vez abierto. Preferiblemente usar y eliminar	Aminofilina, ampicilina/sulbactam, bicarbonato de sodio, cloxacilina, dexametasona, fentoina, fosfato sódico, furosemida, heparina sódica, hidrocortisona, sulfato de magnesio, meropenem, metilprednisolona	(18), (20), (28)
Cloxacilina	Polvo para solución inyectable 500 mg	30- 40 min	5 ml de agua bidestilada	50 mg/ml	SF, SG 5%	Reconstituido, máximo 24 h a t° ambiente y 48 h bajo refrigeración	Amikacina, ciprofloxacina, cotrimoxazol, diazepam, dobutamina, fentoina, fosfato sódico, gentamicina, labetalol, lorazepam, midazolam, morfina, rocuronio, vancomicina	(17), (29)

Colistin	Liofilizado para solución inyectable 100 mg con solvente	30 min	2 ml agua bidestilada (75mg/ml de colistin base activa)	100.000 UI /mL	SF, SG 5%	Se recomienda usar dentro de 24 h	Hidroocortisona	(17), (30), (31)
Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)	Solución inyectable para infusión intravenosa (trimetoprim 80 mg – sulfametoxazol 400 mg/ 5 ml)	60- 90 min	No requiere	1,06 mg/ml en base de trimetoprim	SG 5%	Diluido, máximo 2 h a t° ambiente y protegida de la luz. Usar y eliminar	Cloxacilina, caspofungina, fluconazol, midazolam, linezolid	(24)
Gentamicina	Solución inyectable, 80 mg/2 ml	30- 120 min	No requiere	10 mg/ml	SF, SG 5%	Usar y eliminar	Ampicilina*, anfotericina B, cefazolina, cefepime <sup>c</sup> , clindamicina <sup>c</sup> , fenitoina, furosemida, heparina, indometacina, propofol	(18)
Linezolid	Solución inyectable 600 mg/ 300 ml	60- 120 min	No requiere	No requiere	n/a	Se recomienda usar dentro de 24 h. Preferiblemente usar y eliminar	Diazepam, fenitoina, pantoprazol, tiopental	(32)
Meropenem	Polvo para solución inyectable 500 mg.	3- 4 h**	10 ml de agua bidestilada	50 mg/ml (no requiere)	SF, SG 5%, SG 10%	Reconstituido, generalmente máximo de 2 h a t° ambiente y 12 h bajo refrigeración	Anfotericina B, aciclovir, bicarbonato de sodio, ciprofloxacina, gluconato de calcio	(18), (33), (34), (35)
Metronidazol	Solución inyectable 500 mg/100 ml (0,5%)	30- 60 min	No requiere	No requiere	n/a	Algunos preparados requieren ser protegidos de la luz durante su administración. No contiene preservantes, se recomienda usar y eliminar	Anfotericina B, anidulafungina	(24)
Penicilina G sódica cristalina	Polvo para solución inyectable 1.000.000 UI	15- 30 min	5 ml de agua bidestilada	100.000 UI/ml	SF, SG 5%	Reconstituido, máximo 24 h a t° ambiente y 72 h bajo refrigeración	Aminofilina, anfotericina B, fenitoina, fenobarbital	(33), (36)
Piperacilina/tazobactam	Polvo liofilizado para solución inyectable Piperacilina 4 g, Tazobactam 0,5 g	> 30 min ***	20 ml agua bidestilada	20 mg/ml (en base a piperacilina)	SF, SG 5%	Reconstituido, máximo 24 h a t° ambiente y 48 h bajo refrigeración	Aciclovir, amikacina, amiodarona, anfotericina B, caspofungina, dobutamina, ganciclovir, gentamicina, tobramicina, vancomicina	(17), (19), (20), (33)
Vancomicina	Polvo liofilizado para solución inyectable 500 mg	60-120 min	10 ml de agua bidestilada	5 mg/ml (hasta 10 mg/ml en restricción de fluidos)	SF, SG 5%, SG 10%	Reconstituido, máximo de 14 días bajo refrigeración	Albumina 20%, aminofilina, anfotericina B, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, cloxacilina, cotrimoxazol, furosemida, heparina, indometacina, piperacilina-tazobactam	(24)

n/a, no aplica; SF, suero fisiológico; SG 5%, suero glucosado 5%; SG 10%, suero glucosado 10%; t°, temperatura. <sup>a</sup>Corresponden a los sueros más utilizados en UCIN. Para otros sueros, consultar compatibilidad específica. <sup>b</sup>Medicamentos más frecuentemente utilizados en UCIN. Para otros medicamentos, consultar compatibilidad específica. <sup>c</sup>Incompatibilidad solo en mezcla. <sup>\*\*</sup>Consultar estabilidad de la solución dada por el fabricante. <sup>\*\*\*</sup>Evaluar beneficios y factibilidad técnica del uso de infusiones prolongadas.

laridad y, en consecuencia, también el potencial daño del territorio venoso y el tejido subcutáneo<sup>42</sup>.

Adicionalmente, otros factores del medicamento (como su pH y solubilidad) podrían tener el mismo efecto sobre el paciente<sup>41</sup> de modo que, la recomendación, es siempre reconstituir y diluir—cuando sea necesario—procurando mantener concentraciones seguras e igualmente eficaces.

Para sobrellevar los problemas asociados a la individualización de las dosis calculadas ya sea según peso o edad postmenstrual, la Tabla 1 propone la preparación de distintos ATM endovenosos a concentraciones estandarizadas.

### Condiciones ambientales y de almacenamiento

El efecto del ambiente sobre los ATMs es también un punto relevante a considerar. Las características fisiopatológicas y necesidades propias del paciente crítico neonatal condicionan un clima adverso para la estabilidad fisicoquímica de los medicamentos almacenados y administrados en una UCIN<sup>43,44</sup> e imponen un límite de tolerancia térmica superior a la que algunos medicamentos pueden estar expuestos.

La estabilidad de los preparados farmacéuticos a temperatura ambiente es generalmente evaluada a temperaturas no mayores a 25°C<sup>45</sup>; sin embargo, la temperatura ambiente alcanzada en UCIN puede, en ocasiones, ser sustancialmente mayor<sup>46</sup> afectando directamente las concentraciones *in vivo* de los medicamentos. Esto puede resultar en una disminución de la dosis de ATM expuesta al paciente, pudiendo eventualmente traducirse en un fracaso clínico o desarrollo de resistencia. Como ejemplo de ello, un estudio concluyó que más de 10% de meropenem es degradado luego de 12, 8 y 6 h a temperaturas de 30, 35 y 40°C, respectivamente, comprometiendo así la efectividad del tratamiento<sup>47</sup>.

Si bien la estabilidad de los ATM puede depender tanto de las características propias del medicamento como del tipo y calidad del proveedor, es siempre importante considerar las variaciones de temperatura y las condiciones de conservación para maximizar la entrega de tratamientos seguros y eficaces.

### Estabilidad en uso

Los β-lactámicos son uno de los principales grupos de antimicrobianos cuya efectividad está determinada, farmacocinética y farmacodinámicamente, por el tiempo en que la concentración de fármaco libre se encuentra por sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo. En este contexto, el aumento de las concentraciones del fármaco en un período de tiempo acotado tendría efectos mínimos sobre el grado de destrucción bacteriana. Por el contrario, se ha demostrado que mantener una concentración de fármaco

Tabla 2. Definiciones

Reconstitución	Adición de disolvente (generalmente agua para inyectables) al vial que contiene el medicamento en forma de polvo o liofilizado
Dilución	Adición de diluyente (generalmente cloruro de sodio 0,9% o suero glucosado 5%) a una solución de medicamento con la finalidad de reducir su concentración inicial
Concentración	Cantidad de medicamento que se encuentra disuelto en un volumen determinado de solución
Incompatibilidad	Reacción ocurrida entre un medicamento endovenoso y su diluyente, contenedor u otro medicamento endovenoso con el que esté en contacto ya sea en mezcla, en jeringa o sitio "y". Esta reacción causa cambios visibles (ej. formación de precipitados, turbidez, cambios de color, etc.) o invisibles (ej. degradación del medicamento o de formación de material tóxico)

libre por encima de la CIM del microorganismo durante una parte del intervalo de dosificación predice de mejor manera la eficacia microbiológica<sup>48</sup>. Esto ha llevado a la implementación de regímenes de administración que consisten en la prolongación del tiempo de infusión o el uso de infusiones continuas de 24 h<sup>48</sup>. No obstante, este enfoque no está exento de complicaciones dado que, la estabilidad en uso de algunos antimicrobianos a distintas temperaturas, concentraciones y diluyentes podría influir negativamente sobre la degradación del fármaco o producción de compuestos tóxicos y llevar a una reducción en la efectividad, tal como se ha planteado para ceftazidima<sup>49</sup>. La Tabla 3, muestra las estabildades de algunos antimicrobianos a distintas temperaturas y concentraciones<sup>50</sup>.

Un ejemplo habitual en la práctica clínica es lo que ocurre con el uso de meropenem. Se ha demostrado que el uso de infusiones prolongadas de este fármaco aumenta la probabilidad de alcanzar parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos adecuados y, por ende, beneficios clínicos a nivel de morbi-mortalidad, tanto en el paciente crítico adulto<sup>51</sup> como en RN<sup>35</sup>. No obstante, en ocasiones resulta difícil ejecutar dichas indicaciones pues existe escaso consenso relacionado a la estabilidad en solución de meropenem. Por un lado, Fawaz y cols., proponen que, a concentraciones de 14,3 mg/mL, a temperatura de 21°C, el medicamento sería estable por un período menor o igual a 7 h<sup>52</sup> y por otro, Venugopalan y cols., respaldan el uso de mezclas de 10 mg/mL diluidas en solución salina fisiológica (NaCl 9‰) para infusiones menores o iguales a 12 h<sup>53</sup>. De esta forma, y ante la disparidad de información disponible tanto en la literatura como en el mercado, la recomendación es siempre consultar los datos de estabilidad entregados por el proveedor y, con ello, optimizar la entrega de la terapia antimicrobiana.

**Tabla 3. Estabilidad de algunos antimicrobianos bajo diferentes situaciones**

Fármacos	T° (C°)	Concentración	Solución	Estabilidad (horas)	Recomendación	Observación
Ampicilina/sulbactam	37	≤ 30/15 mg/ml	SF	24	Infusión de 4 h	
	25	≤ 30/15 mg/ml	SF	8		
	4	≤ 30/15 mg/ml	SF	48		
Cefepime	37	≤ 40 mg/ml	SF	8	Infusión 24 h	
	25	≤ 40 mg/ml	SF	24		
	4	≤ 40 mg/ml	SF	≥ 24		
Ceftazidima	37	< 3 g/100 mL	SF	8	Infusión 24 h	Pirimidina, subproducto de degradación de ceftazidima, es un problema de toxicidad teórica se minimiza limitando máxima dosis día 6 g a < 3 g/100 mL (SF)
	25	< 3 g/100 mL	SF	24		
	4	< 3 g/100 mL	SF	≥ 24		
Meropenem	37	1-20 mg/mL	SF	< 4	Infusión de 3 h	
	25	1-20 mg/mL	SF	4		
	4	1-20 mg/mL	SF	24		
Piepracilina/tazobactam	37	20-80 mg/mL	SF	24	Infusión de 4 h	
	25	20-80 mg/mL	SF	24		
	4	20-80 mg/mL	SF	ND		

h: horas; ND: no determinado; SF: suero fisiológico. Adaptación de "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Dallas, TX: Antimicrobial Therapy, Inc. Continuous/Prolonged Infusion Dosing. Sanford Guide online, Updated Jan 22, 2021.

### Incompatibilidades

Dado el limitado número de accesos venosos en el paciente neonatal, a menudo es necesario administrar varios medicamentos a través de una misma vía. Así, es importante considerar el potencial de incompatibilidades (tanto físicas como químicas) entre los distintos medicamentos, sus solventes y los materiales utilizados para su administración. Las incompatibilidades intravenosas pueden alterar las propiedades de uno o más de los fármacos involucrados, resultando, muchas veces, en pérdidas significativas de la actividad terapéutica y/o una

exposición innecesaria a agentes potencialmente nocivos para el paciente (Tabla 4)<sup>54</sup>. De este modo, es siempre recomendable evaluar la aparición de fenómenos de este tipo ya sean visibles (por ej.: formación de precipitados, turbidez, cambios de color, cambios en la viscosidad o formación de gas) o invisibles (por ej.: reacciones químicas de degradación o de formación de material tóxico). En relación al uso de ATMs, este tema adquiere particular importancia pues, en el ambiente de UCIN, tanto ampicilina como gentamicina han sido descritos como los dos medicamentos con mayor potencial de experimentar incompatibilidades con otros fármacos<sup>55</sup> (Tabla 1) y, por ende, distintas estrategias debiesen ser aplicadas para evitar la administración simultánea de estos antimicrobianos con otros medicamentos.

Las incompatibilidades en las UCIN pueden ser extremadamente peligrosas, con un impacto clínico significativo, e incluso, asociadas a consecuencias fatales<sup>56</sup> pues, a diferencia de los adultos, el RN presenta riesgos adicionales. Factores como la necesidad de restringir el aporte de volumen, tiempos de infusión más prolongados, la disponibilidad de capilares pequeños y la pobre integridad del territorio venoso facilitarían la obstrucción por precipitados y aumentarían la gravedad del evento<sup>55,56</sup>. Un ejemplo de lo anterior es lo ocurrido con ceftriaxona, antimicrobiano actualmente no utilizado en unidades neonatales pues se logró demostrar que, al utilizarse

**Tabla 4. Consecuencias clínicas de las incompatibilidades intravenosas por mezcla de fármacos**

Pérdida de actividad de los principios activos involucrados
Reacciones adversas inespecíficas por generación de productos tóxicos
Obstrucción de la vía por donde se administra
Formación de precipitados con riesgos de trombosis pulmonar, granulomas locales, etc.
Reducción del flujo de la vía (independiente de la precipitación)
Inflamación local, incluso flebitis química

de forma simultánea con otros productos o soluciones intravenosas con contenido de calcio, se favorecía la formación de precipitados cristalinos que han sido asociados a paros cardiorrespiratorios en lactantes bajo dos meses de edad<sup>57</sup>. Como consecuencia de ello, dicha combinación está absolutamente contraindicada en el RN<sup>58</sup>.

Dentro de las estrategias para abordar este problema se pueden mencionar algunas como el uso de catéteres con lúmenes múltiples, el lavado de la vía con soluciones compatibles, el uso de filtros, la adecuación de los horarios de administración y tiempos de infusión<sup>54-56,59,60</sup>. Adicionalmente, la Tabla 1 proporciona información acerca de incompatibilidades de los antimicrobianos revisados con algunos de los medicamentos más utilizados en UCIN.

## Discusión

La inadecuada administración y/o manejo de los ATMs ha sido relacionada con pobres resultados clínicos, aparición de efectos adversos y generación de resistencia antimicrobiana, todas consecuencias especialmente importantes en poblaciones de pacientes extremadamente vulnerables. Al respecto, pese a la amplia disponibilidad de evidencia en torno al tema, las referencias relacionadas al RN son aún escasas e inconsistentes. Asimismo, la gran variedad de productos actualmente disponibles en el mercado y la cuestionable variabilidad en términos de calidad de estos mismos, son algunos de los obstáculos a los que se enfrentan diariamente los equipos de neonatología.

Actualmente, no existe en las UCIN un claro consenso acerca del correcto manejo de los ATMs, obligando a los

equipos clínicos a incurrir en prácticas que no necesariamente aseguran la entrega de un tratamiento seguro y eficaz. De esta forma, y para optimizar la terapia antimicrobiana en estos pacientes, factores como las condiciones de almacenamiento, la velocidad de administración, la estabilidad en solución y las incompatibilidades necesitan siempre ser consideradas.

Por último, la implementación de medidas como la estandarización de las concentraciones de ATM utilizadas o la disponibilidad de centrales de mezclas intravenosas centralizadas, asociadas a un equipo multidisciplinario que participe en la adjudicación de licitaciones (con el fin de verificar todos los detalles ya mencionados) pueden contribuir a disminuir los errores de medicación y mejorar la calidad de los ATMs utilizados en nuestros pacientes.

Este documento propone una pauta actualizada y específica para el uso de ATMs en neonatología, basada en la evidencia disponible y considerando, tanto aspectos relativos a las características del RN, como también las características propias del medicamento, todo esto con el fin de servir de guía para la manipulación de medicamentos, sin desmedro de aquellas recomendaciones desarrolladas de forma independiente por cada centro asistencial. Con ello, y por medio de la estandarización de la práctica clínica, se espera contribuir a minimizar los riesgos asociados al uso de antimicrobianos en esta población, mejorar los resultados clínicos y garantizar la entrega de tratamientos seguros y eficaces al paciente neonatal.

*Agradecimientos.* A los miembros del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales de la Sociedad Chilena de Infectología, por su contribución a la revisión de este documento.

## Referencias bibliográficas

- Hsieh E M, Hornik C P, Clark R H, Laughon M M, Benjamin D K. Jr, Smith P.B. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am. J. Perinatol.* 2014; 31: 811-22. doi: 10.1055/s-0033-1361933.
- Clark R H, Bloom B T, Spitzer A R, Gerstmann D R. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: date from a large national data set. *Pediatrics* 2006; 117: 1979-87. doi: 10.1542/peds.2005-1707.
- Jiménez E, Valls N, Astudillo P, Valls C, Cavada G, Sandoval A, et al. Evaluación del consumo de antimicrobianos en una unidad de neonatología: un trabajo en equipo para promover el uso racional de antimicrobianos. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (6): 544-52. doi: 10.4067/S0716-10182017000600544.
- Cantey J B, Wozniak P S, Sánchez P J. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 267-72. doi: 10.1097/INF.0000000000000542.
- Schulman J, Benitz W E, Profit J, Lee H, Dueñas G, Bennett M V, et al. Newborn antibiotic exposures and association with proven bloodstream infection. *Pediatrics* 2019;144 (5): e20191105. doi: 10.1542/peds.2019-1105.
- Johnson J K, Laughon M M. Antimicrobial agent dosing in infants. *Clin Ther* 2016; 38 (9): 1948-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.017.
- Van Donge T, Bielicki J.A, van den Anker J, Pfister M. Key components for antibiotic dose optimization of sepsis in neonates and infants. *Front. Pediatr* 2018; 6: 325. doi: 10.3389/fped.2018.00325. doi: 10.3389/fped.2018.00325.
- Tripathi N, Cotten C M, Smith P B. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2012; 39 (1): 61-8. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.003.
- Cotton C M. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28 (2): 141-9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000338.
- Pawluk S, Jaam M, Hazi F, Al Hail M S, El Kassem W, Khalifa H, et al. A description of medication errors reported by pharmacists in a neonatal intensive care unit. *Int J Clin Pharm* 2017;39 (1): 88-94. doi: 10.1007/s11096-016-0399-x.
- Eslami K, Aletayeb F, Aletayeb S, Kouti L, Hardani A. Identifying medication errors in neonatal intensive care units: a two-center study. *BMC Pediatrics* 2019; 19 (1): 365. doi: 10.1186/s12887-019-1748-4.
- Patel S J, Saiman L. antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin*

- Perinatol 2010; 37: 547-63. doi: 10.1016/j.clp.2010.06.004.
- 13.- Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7: 102-19. doi: 10.1177/2042098616642231.
  - 14.- Chappell K, Newman C. Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. *Arch Dis Childhood Fetal Neonatal* 2004; 89: F483-F484. doi: 10.1136/adc.2003.041608.
  - 15.- Sandoval C A, Aravena U M, Cofré S F, Delpiano M L, Hernández M R, Hernández E M, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37 (5): 490-508. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000500490>.
  - 16.- Murray K L, Wright D, Laxton B, Miller K M, Meyers J, Englebright J. Implementation of standardized pediatric i.v. medication concentrations. *Am J Health-Syst Pharm* 2014; 71(17): 1500-8. doi: 10.2146/ajhp140024.
  - 17.- Lexicomp Online, Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs Online, Hudson, Ohio: UpToDate, Inc.2013 [citado el 29 de julio de 2020].
  - 18.- Lee K, Hagemann T, Thompson A J, Phelps S. *Pediatric Injectable Drugs: The Teddy Bear Book (Pediatric Injectable Drugs)*. 10<sup>o</sup> ed. Bethesda (Maryland): American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
  - 19.- Truven Health Analytics. NeoFax [Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020. Disponible en: <https://neofax.micromedexsolutions.com/> [citado el 29 de julio de 2020].
  - 20.- British National Formulary for Children (Versión 3.0.8 (854)) [Mobile application software]. Google Play Store. Disponible en: [https://play.google.com/store/apps/details?id=com.medhand.bnfc2019x1&hl=es\\_419&gl=US](https://play.google.com/store/apps/details?id=com.medhand.bnfc2019x1&hl=es_419&gl=US).
  - 21.- Zitromax (Azitromicina) [folleto de información para profesionales]. Pfizer; noviembre, 2015. [https://www.pfizerpro.com.co/sites/pfizerpro.com.co/files/g10059421/f/201903/lld\\_azitromicina\\_Zitromax\\_IV\\_cds12.pdf](https://www.pfizerpro.com.co/sites/pfizerpro.com.co/files/g10059421/f/201903/lld_azitromicina_Zitromax_IV_cds12.pdf).
  - 22.- Viscardi R, Terrin M, Magder L, Davis N, Dulkerian S, Waites K, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate Ureaplasma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105 (6): 615-22. doi: 10.1136/archdischild-2019-318122.
  - 23.- Viscardi R, Othman A, Hassan H, Eddington N, Abebe E, Terrin M, Kaufman D, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(5): 2127-33. doi: 10.1128/AAC.02183-12.
  - 24.- Trissel L. *The Handbook of Injectable Drugs*. 19<sup>o</sup> ed. Bethesda (Maryland): American Society of Health-System Pharmacists; 2016.
  - 25.- Zinforo® (ceftarolina fosamil) [folleto de información para profesionales]Pfizer; agosto 2016. Disponible en: <https://www.pfizerpro.cl/sites/g/files/g10049911/f/201808/ZINFORO%20POLVO%20PARA%20SOL.%20CONCENTRADA%20PARA%20INF.%20600%20mg%20-%20Jul%202018.pdf>
  - 26.- Zaficefta® (ceftazidima pentahidrato y avibactam sódico) [folleto de información para profesionales]. Pfizer; Enero, 2017.
  - 27.- Avycaz® (ceftazidime/avibactam) [folleto de información para profesionales]. Irvine, CA: Allergan USA Inc; October 2019.
  - 28.- Pacifici G M, Marchini G. Clinical pharmacology of ciprofloxacin in neonates: Effects and pharmacokinetics. *Int J Pediatr* 2017; 5(6): 5023-41. <https://dx.doi.org/10.22038/ijp.2017.23193.1952>.
  - 29.- Jimeno S, Ortiz R, Rianza M. Guía Farmacoterapéutica Neonatal. Segurneo-Sen. 2019. Disponible en: <https://mariamontanavivas.wordpress.com/2020/01/14/guia-farmacoterapeutica-neonatal-nueva-edicion-gratuita-y-revisada-2019/> [citado el 22 de febrero de 2021].
  - 30.- Jajoo M, Kumar V, Jain M, Kumari S, Manchanda, V. Intravenous colistin administration in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (3): 218-21. doi: 10.1097/INF.0b013e3182064bfe.
  - 31.- Labuschagne Q, Schellack N, Gous A, Bronkhorst E, Schellack G, van Tonder L, et al. COLISTIN: adult and paediatric guideline for South Africa, 2016. *S Afr J Infect Dis* 2016; 31(1): 3-7. doi: 10.1080/23120053.2016.1144285.
  - 32.- Zhang Y, Trissel L A. Compatibility of linezolid injection with intravenous administration sets. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41: 285-6. doi: 10.1016/s1086-5802(16)31237-2.
  - 33.- Ainsworth S. *Neonatal Formulary 7: Drug use in pregnancy and the first year of life*. 7<sup>o</sup> Ed. Chichester (West Sussex), John Wiley & Sons Inc.; 2015.
  - 34.- Padari H, Metsvaht T, Kõrgvee L, Germovsek E, Ilmoja M, Kipper K, Herodes K, et al. Short versus long infusion of meropenem in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9): 4760-4. doi: 10.1128/AAC.00655-12.
  - 35.- Shabaan A E, Nour I, Eldeglia H E, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H. Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with gram-negative late-onset sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J* 2017; 36: 358-63. doi: 10.1097/INF.0000000000001445.
  - 36.- Stiles M L, Tu Y H, Allen L V Jr. Stability of cefazolin sodium, cefoxitin sodium, ceftazidime, and penicillin G sodium in portable pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 1408-12. PMID: 2667354.
  - 37.- Cuzzolin L. Off-label drug in the newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2014; 3; 2: 1-8. <https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/030224/182>.
  - 38.- Arenas-López S, Stanley I M, Tunstell P, Aguado-Lorenzo V, Philip J, Perkins J, et al. Safe implementation of standard concentration infusions in paediatric intensive care. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69: 529-36.
  - 39.- Kaushal R, Bates D W, Landrigan C, McKenna K J, Clapp M D, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285: 2114-20. doi: 10.1001/jama.285.16.2114.
  - 40.- Campino E, Santesteban M, García M, Rueda A, Valls-i-Soler. Errores en la preparación de fármacos intravenosos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Una potencial fuente de eventos adversos. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 21-5. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.09.005
  - 41.- Beall V, Hall B, Mulholland J, Gephart S. Neonatal extravasation: an overview and algorithm for evidence-based treatment. *Newborn Infant Nurs Rev* 2013; 13: 189- 95. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2013.09.001>.
  - 42.- Pettit J. Assessment of the infant with a peripheral intravenous device. *Adv Neonatal Care* 2003; 3: 230-40. PMID: 14648520.
  - 43.- Allegaert K, van den Anker J. Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 288-97. doi: 10.1002/cpt.166.
  - 44.- White R, Smith J, Shepley M. Recommended standards for newborn ICU design, eighth edition. *J Perinatol* 2013; 33(S1): S2-S16. doi: 10.1038/jp.2013.10.
  - 45.- World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. Geneva: World Health Organization; 2006. [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5\\_Anexo\\_5\\_del\\_informe\\_34.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5_Anexo_5_del_informe_34.pdf).
  - 46.- Thomas K A, Magbalot A, Shinabarger K, Mokhnach L, Anderson M, Diercks K, et al. Seasonal mapping of NICU temperature. *Adv Neonatal Care* 2010; 10(2): 83-7. <https://doi.org/10.1097/anc.0b013e3181d50d31>.
  - 47.- Keel R, Sutherland C, Crandon J, Nicolau D. Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated

- room temperatures. *Int. J. Antimicrob Agents* 2011; 37(2): 184-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.043.
- 48.- Onufrak N J, Forrest A, González D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Ther* 2016; 38 (9): 1930-47. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.015.
- 49.- Jones T E, Selby P R, Mellor C S, Cheam D B. Ceftazidime stability and pyridine toxicity during continuous i.v. infusion. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76 (4): 200-5. doi: 10.1093/ajhp/zxy035. PMID: 30715181.
- 50.- "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Dallas, TX: Antimicrobial Therapy, Inc. Continuous/Prolonged Infusion Dosing. Sanford Guide online, Updated Jan 22, 2021.
- 51.- Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: a meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(7): e0201667. doi: 10.1371/journal.pone.0201667.
- 52.- Fawaz S, Barton S, Whitney L, Swinden J, Nabhani-Gebara S. Stability of meropenem after reconstitution for administration by prolonged infusion. *Hosp Pharm* 2019; 54(3): 190-6. doi: 10.1177/0018578718779009
- 53.- Venugopalan V, Manigaba K, Borgert S J, Cope J, Peloquin C A, Klinker K P. Training a drug to do new tricks: insights on stability of meropenem administered as a continuous infusion. *Microbiol Insights* 2018; 11: 1178636118804549. doi:10.1177/1178636118804549.
- 54.- Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli W. E. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65(19): 1834-40. doi: 10.2146/ajhp070633.
- 55.- Leopoldino R W, Costa H T, Costa T X, Martins R R, Oliveira A G. Potential drug incompatibilities in the neonatal intensive care unit: a network analysis approach. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19: 83. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0265-7>.
- 56.- De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry, P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci* 2010; 32(4): 520-9. doi: 10.1007/s11096-010-9403-z.
- 57.- Bradley J, Wassel R, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics* 2009; 123(4): e609-e613. doi: 10.1542/peds.2008-3080.
- 58.- Acantex® (ceftriaxona) [folleto de información para profesionales]. Roche; julio, 2016. [https://www.roche.cl/content/dam/rochexx/roche-cl/roche\\_chile/es\\_CL/corporate/Files/Folleto%20Medico%20Acantex%20%20CDS%2060%20%20HA%20request%20julio%202014.pdf](https://www.roche.cl/content/dam/rochexx/roche-cl/roche_chile/es_CL/corporate/Files/Folleto%20Medico%20Acantex%20%20CDS%2060%20%20HA%20request%20julio%202014.pdf).
- 59.- Robinson S, Harris A, Atkinson S, Atterbury C, Bolton-Maggs P, Elliott C, et al. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65 (17): 1648-54. doi: 10.2146/ajhp070471.
- 60.- Perez M, Décaudin B, Abou Chahla W, Nelken B, Storme L, Masse M, et al. Effectiveness of in-line filters to completely remove particulate contamination during a pediatric multidrug infusion protocol. *Sci Rep* 2018; 8: 7714. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25602-6>.