

Utilización de dosis fraccionada de Linezolid en los pacientes del Hospital Pediátrico de Villa Clara. 2022

Pozo del Sol, Niuska Aracelis¹

Cairo Díaz, Greter²

Collado Cabañín, Lidia Esther³

Flores Balmaseda, Naiví⁴

Bermúdez Reinoso, Rafael⁵

¹ Hospital Pediátrico Provincial "José L. Miranda"/Centro de Mezclas Intravenosas, Santa Clara, Cuba, niuaka65@nauta.cu

² Hospital Pediátrico Provincial "José L. Miranda"/Centro de Mezclas Intravenosas, Santa Clara, Cuba, gretercairo79@gmail.com

³ Hospital Pediátrico Provincial "José L. Miranda"/Terapia intermedia, Santa Clara, Cuba,

⁴ Universidad Central "Marta Abreu de Esteves" Santa Clara, Cuba, gretercairo79@gmail.com

⁵ Hospital Pediátrico Provincial "José L. Miranda"/Neonatología, Santa Clara, Cuba,

Resumen:

Introducción: El Linezolid es un antimicrobiano con espectro basado en bacterias grampositivas y microorganismos anaerobios, posee acción moderada frente a micobacterias, aunque no es efectivo frente a bacterias gramnegativas, muy utilizado en los servicios de atención al grave. **Objetivos:** Demostrar la efectividad de la farmacoterapia del Linezolid fraccionado, en los pacientes ingresados en servicios del Hospital Pediátrico Provincial "José Luís Miranda". **Método:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo sobre el uso del Linezolid fraccionado, de enero a julio de 2022, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIP), Neonatología y Nefrología del Hospital Pediátrico "José Luís Miranda" de Villa Clara, universo de estudio fue la totalidad de pacientes ingresados en los servicios antes mencionados que utilizaron Linezolid fraccionado (9), la muestra resultó 7 niños que recibieron el tratamiento completo. Se tuvieron en cuenta los principios éticos y el consentimiento informado. Se aplicó una guía de observación que recoge los datos necesarios para el estudio. **Resultados:** Resultaron 4 niños del sexo masculino y 3 femeninas, la UCIP aportó 4 pacientes, la farmacoterapia en todos los casos estudiados resultó evaluada de bien, las dosis fraccionadas en microgoteros o jeringuillas, no mostraron cambios visuales durante su administración por tanto no se presentaron cambios organolepticos del medicamento y la evolución de los pacientes fue satisfactoria. **Conclusiones:** Prevalece el sexo masculino, la UCIP aporta el mayor número de pacientes al estudio, la farmacoterapia antimicrobiana fue evaluada de bien, no se detectaron cambios en las propiedades organolépticas y la totalidad de los pacientes evolucionaron satisfactoriamente.

Palabras clave: Linezolid; farmacoterapia; cambios organolépticos,

Summary

Introduction: Linezolid is an antimicrobial with a spectrum based on gram-positive bacteria and anaerobic microorganisms. It also has moderate action against mycobacteria, although it is not effective against gram-negative bacteria, but widely used in services for seriously ill patients. **Objective:** Demonstrate the effectiveness of fractionated Linezolid pharmacotherapy in patients admitted to services of the "José Luís Miranda" Provincial Pediatric Hospital. **Methodology:** A descriptive, longitudinal, prospective study was carried out on the use of fractionated Linezolid, from January to July 2022, in the

services in the Intensive Care Unit (UCIP), Neonatology and Nephrology of the "José Luis Miranda" Pediatric Hospital in Villa Clara. The universe of study was all the patients admitted to the aforementioned services that required Linezolid (9) the sample turned out to be 7 children who received the complete treatment. Ethical principles and informed consent were taken into account. A observation guide was applied that collects the necessary data for the study. *Results:* There were 4 male children and 3 female children, the PICU contributed 4 patients, the pharmacotherapy in all the cases studied was evaluated as good, the divided doses in microdroppers or syringes did not show visual changes during their administration, therefore, their were not presented organoleptic changes of the evolution of the patients was satisfactory. *Conclusions:* The male sex prevails, the PICU contributes the largest number of patients to the study, the antimicrobial pharmacotherapy was evaluated as good, no changes in the organoleptic properties were detected and all the patients evolved satisfactorily.

Keywords: Linezolid; pharmacotherapy; organoleptic changes

I. INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son un elemento clave para combatir las enfermedades infecciosas, uno de los problemas más frecuentes y causante de la mayor morbilidad y mortalidad en cualquier especialidad médica, y desde su aparición han permitido disminuir esta morbimortalidad asociada a estas patologías de forma muy significativa.¹

Se puede decir que existe una batalla constante entre nuestro organismo y los microorganismos invasores que nos rodean, nuestro cuerpo cuenta con barreras defensivas como la piel, las mucosas y el sistema inmunológico, creando estas últimas mecanismos de defensas que no siempre son posibles y efectivos, por lo que se hace necesario ayudar con otras armas a destruir al agente invasor, con los llamados antibióticos, término que aunque muy utilizado en la actualidad no es preciso, ya que antibiótico significa antivida, por lo tanto para la destrucción del huésped y el invasor es más apropiado denominarlos Antimicrobianos, ya que actúan contra cualquier tipo de microbios: bacterias, hongos y virus, evitando el crecimiento o destruyendo a los microorganismos invasores del cuerpo humano o animal, produciendo ninguna o muy baja toxicidad sobre éstos (toxicidad selectiva).¹

Pueden ser naturales, sintéticos o semisintéticos y no están exentos del fenómeno de la resistencia que es un proceso biológico.¹

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, una nueva clase de antibióticos, con formulación para administración oral e intravenosa, con un espectro antimicrobiano basado en bacterias aeróbicas grampositivas y microorganismos anaerobios. También posee acción moderada frente a micobacterias, aunque no es activo frente a bacterias gramnegativas. Excelente absorción intestinal, permitiendo paso secuencial precoz de administración intravenosa a oral. El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario.^{2,3,4}

Se emplea en el tratamiento de:

- Neumonía nosocomial.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- Infecciones sin afectación meníngea resistentes a otros antibióticos (S. aureus meti-R, S. pneumoniae peni-R, E. faecium vanco-R).

No se requiere ajustar la dosis cuando la administración se cambia de intravenosa a oral.

Neonatos <7 días de vida y recién nacidos prematuros: 10 mg/kg/dosis, cada 12 h.

Neonatos de >7 días, lactantes y niños:

- Infecciones complicadas de piel y estructuras cutáneas, neumonía nosocomial o adquirida en la comunidad, con bacteriemia concurrente (oral, IV): 10 mg/kg/dosis, cada 8 horas.

- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos:

- <5 años (oral, IV): 10 mg/kg/dosis, cada 8 horas.

- 5-11 años (oral, IV): 10 mg/kg/dosis, cada 12 horas.

- Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina: 10 mg/kg/dosis, cada 8 horas.

Niños >12 años:

- Infecciones complicadas de piel y estructuras cutáneas, neumonía nosocomial o adquirida en la comunidad, con bacteriemia concurrente (oral, IV): 600 mg/dosis, cada 12 horas.

- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos (oral): 600 mg/dosis, cada 12 horas.

- Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina: 600 mg/dosis, cada 12 horas.

Datos farmacéuticos

Estabilidad: la solución intravenosa debe conservarse a temperatura ambiente y protegerse de la luz. Mantener en envoltura de aluminio hasta su uso, puede volverse de color amarillo, que se intensifica con el paso del tiempo sin afectar su efectividad.^{2,3,4}

Tras la apertura, el Linezolid es física y químicamente estable durante al menos cuatro horas a temperatura ambiente después de la primera apertura. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación bacteriana, el producto debe utilizarse inmediatamente, de no ser así los tiempos y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario. No requiere condiciones especiales de conservación, mantener el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No utilizar si existen partículas visibles en la solución o si esta no es transparente.^{5,6} Los datos de seguridad de los ensayos clínicos basados en más de 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años) no indican que el perfil de seguridad de linezolid para los pacientes pediátricos difiera del de adultos.⁶ En el mundo este medicamento se comercializa en diferentes presentaciones farmacológicas acordes a las dosis requeridas de acuerdo a la edad del paciente, sin embargo en Cuba solo se cuenta con bolsas y/o frascos de 600mg/100ml, lo que resulta un problema para los pacientes en edad pediátrica que utilizan pequeñas dosis.

El Hospital Pediátrico Provincial “José Luís Miranda” de Villa Clara, no está exento de este problema ya que una vez administrada la dosis correspondiente a los pacientes, el resto del medicamento se desecha y no se cuenta con la existencia necesaria del producto para que los infantes puedan tener un tratamiento completo, por lo que la existencia de la Unidad Centralizada de Mezclas Intravenosas ha tenido que intervenir en el fraccionamiento de las dosis en microgoteros y/o jeringuillas perfusoras, beneficiándose con una sola bolsa hasta tres niños ya que contienen 300ml cada una. En la bibliografía revisada no se reporta el uso de este antibiótico de forma fraccionada por lo que decidió como objetivo demostrar la farmacoterapia del Linezolid fraccionado utilizado en las unidades.

II. MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo sobre el uso del Linezolid fraccionado en el período comprendido de enero a julio de 2022, en los servicios de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), Neonatología y Nefrología del Hospital Pediátrico Provincial “José Luís Miranda” de Villa Clara, con el objetivo de demostrar la efectividad de la farmacoterapia del Linezolid fraccionado, en los pacientes ingresados en los servicios antes mencionados. El universo fue la totalidad de los pacientes que requirieron el uso del Linezolid fraccionado (9), la muestra estuvo conformada por 7 niños, cumpliendo como criterio de inclusión los que recibieron la totalidad del tratamiento, seleccionada por un muestreo no probabilístico de tipo intencional. Se tuvieron en cuenta los principios éticos y el consentimiento informado de los padres para realizar el estudio. Los datos fueron obtenidos mediante la revisión exhaustiva de los expedientes clínicos de cada paciente y la participación en el pase de visita médico, aplicando una guía de observación que abarcó toda la información necesaria para el estudio. (Anexo 1), dicho instrumento fue validado por criterio de expertos. El procesamiento estadístico se realizó por porcentaje y a través de la utilización del programa Microsoft Excel se confeccionaron gráficos y tablas para mostrar los resultados

Variables y su operacionalización

- Farmacoterapia antimicrobiana

Bien: cuando más del 70% de los pacientes se encuentran con una correcta indicación, dosis, sin presentar interacciones medicamentosas, ni reacciones adversas.

Regular: cuando entre el 50% y el 70% de los pacientes se encuentren con una correcta indicación, dosis, sin presentar interacciones medicamentosas, ni reacciones adversas.

Mal: cuando menos del 50% de los pacientes se encuentran con una correcta indicación, dosis, sin presentar interacciones medicamentosas, ni reacciones adversas.

- Propiedades organolépticas

Se considera la existencia de alteraciones en sus propiedades organolépticas si se observara la presencia de cambio de color, presencia de partículas y/o precipitados reportados en la literatura.

- Evolución de los pacientes con el tratamiento en microdosis

Se considera que la evolución clínica de los pacientes resulta:

Satisfactoria: si el paciente durante el tratamiento logra el mejoramiento clínico.

No satisfactoria: cuando no se logra el mejoramiento clínico siendo necesario suspender el tratamiento con Linezolid y sustituirlo por otro antimicrobiano.

III. RESULTADOS

La distribución de los pacientes incluidos en la muestra según el sexo, se exhibe en la tabla 1, de los cuales 4 pertenecían al sexo masculino y 3 al femenino que representan el 57.7 % y el 42.9% respectivamente.

Tabla 1. Relación de los pacientes según el sexo.
Hospital Pediátrico “José Luís Miranda” de Villa Clara, Enero – Julio 2022

Sexo	Total de pacientes	
	Nº	%

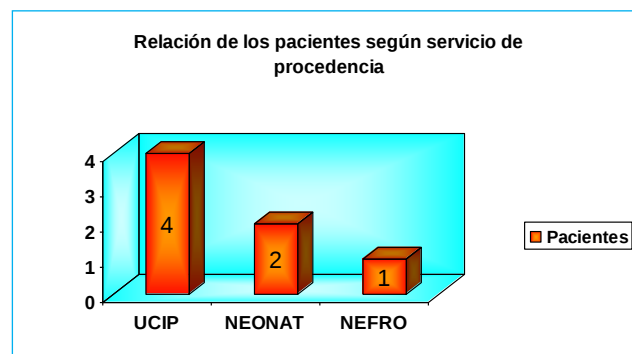
Masculino	4	57.1
Femenino	3	42.9
Total	7	100

Fuente: Guía de observación

En Investigaciones sobre prevalencia de morbilidad infantil según el sexo, han revelado una mayor afectación en los niños varones y no se explica claramente este fenómeno ni su asociación con procesos infecciosos, lo que coincide con nuestro estudio, aunque la diferencia entre un sexo y otro en nuestro caso es muy pequeña. En otras fuentes bibliográficas se constata el sexo masculino como el prevalente.^{7,8,9}

El gráfico 2. Muestra la relación de los pacientes según el servicio de procedencia, constatándose que la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos es la que más pacientes aportó al estudio con un total de 4, siendo la sala de Nefrología una excepción ya que este medicamento es de utilización en los servicios de atención al grave de acuerdo a las Políticas terapéuticas del hospital, por lo que solo aporta 1 caso.

Gráfico 2. Relación de los pacientes según servicio de Hospital Pediátrico “José Luís Miranda” de Villa Clara, Enero – Julio 2022



En la literatura revisada al respecto, se plantea que el Linezolid se restringe a pacientes ingresados en las UCIP lo que coincide con nuestro estudio, además se aprueba su uso en pediatría a partir del año 2002 por la FDA mediante 5 estudios realizados a un total de 526 niños, que avalaron su uso y seguridad en estas edades,⁴ aunque estudios realizados en España plantean que no tienen suficientes experiencias para utilizar este medicamento en menores de 18 años.^{4,5} En nuestro medio el Linezolid se emplea en pacientes a cualquier edad incluyendo aquellos en etapa de recién nacidos.

Según la guía de observación utilizada en el estudio realizado, al tener en cuenta la *farmacoterapia antimicrobiana*, se demuestra que las indicaciones del Linezolid en los 7 niños participantes en el trabajo fueron evaluadas de bien teniendo en cuenta las enfermedades que presentaban cada uno según las políticas terapéuticas establecidas para cada servicio médico por diagnóstico. No se detectaron errores en cuanto al cálculo de dosis de acuerdo a la edad del infante, se encontraban bien calculadas coincidiendo con lo que se describe en la literatura sobre la dosificación utilizada en niños con edad pediátrica < 5 años (IV):10mg/kg/dosis, cada 8 horas.

Cabe destacar la importancia que esto representa ya que son pacientes pediátricos y la subdosificación puede conllevar al fallo terapéutico y la sobredosificación puede traer consigo manifestaciones clínicas de toxicidad y efectos adversos.^{4,5,6}

Las dosis de Linezolid utilizadas en los pacientes pediátricos son pequeñas por lo que el medicamento fue fraccionado en la Unidad Centralizada de Mezclas Intravenosas bajo estrictas normas epidemiológicas y de control visual de la calidad del producto, para lo que fue necesaria la utilización de equipos de microgoteros y/o jeringuillas perfusoras trasladadas a cada servicio en cubetas estériles lo que elimina la posibilidad de contaminación del medicamento durante el traslado para su posterior administración en los diferentes pacientes. En la bibliografía no se describe nada sobre este tema ya que en el mundo el Linezolid es usado en dosis única y se comercializa en bolsas o frascos de 10, 30 o 50 ml.^{7,8,9}

Dos de los pacientes en su farmacoterapia se les administró conjuntamente al Linezolid, Colistina y Anfotericin B durante el mismo tiempo de tratamiento, pero en diferentes horarios lo cual pudiera producir interacción entre la Colistina y Anfotericin B no viéndose afectada la farmacocinética del Linezolid.

Durante el tratamiento con Linezolid en los diferentes servicios no se notificaron reacciones adversas en los pacientes que utilizaron el fármaco.

Al compilar los resultados se consideró que la indicación fue adecuada en el 100% de los casos, en cuanto a la dosis no existen errores referentes a su cálculo estando el 100% bien dosificado, se detectaron posibles interacciones medicamentosas en dos pacientes, las cuales no fueron confirmadas y ninguno de los 7 pacientes presentaron manifestaciones clínicas de reacciones adversas, por lo que esta variable se evalúa de bien en la totalidad de los casos.

Teniendo en cuenta las *propiedades organolépticas* de los medicamentos, en la literatura se refiere que el Linezolid es una solución isotónica, transparente libre de partículas visibles, de incolora a amarillenta, con una estabilidad demostrada física y química del fármaco en uso durante 24 horas, una vez fraccionadas las dosis en el microgotero o jeringuillas perfusoras, no se observan cambios visuales durante su fraccionamiento y posterior administración, la solución mantiene su color transparente sin tornarse amarilla y no se muestran partículas demostrando la estabilidad y seguridad del fármaco.

En cuanto a los datos obtenidos de la evolución de los pacientes, luego de finalizar el tratamiento con el Linezolid fraccionado en microdosis, podemos decir que en los 7 niños que conformaron la muestra del estudio, los resultados fueron satisfactorios lográndose así el traslado de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos a otros servicios convencionales acorde a su enfermedad de base y en el caso de Nefrología su egreso hospitalario.

En la literatura consultada se plantea que el Linezolid ha demostrado ser seguro y eficaz como tratamiento complementario en diferentes tipos de infecciones descritas con anterioridad en el estudio.^{5,6,7,8,9,10}

IV. CONCLUSIONES

- De la muestra utilizada en el estudio prevalece el sexo masculino y el mayor número de los casos estudiados procedían del servicio de cuidados intensivos.
- La farmacoterapia antimicrobiana asociada al Linezolid fue evaluada de Bien atendiendo que en la totalidad de los pacientes tratados con dosis fraccionada de Linezolid se realizó una correcta prescripción, empleando además las dosis correctas para cada una de las patologías y edades pediátricas y no se presentaron reacciones adversas, ni interacciones medicamentosas.

- A pesar de que Linezolid fue fraccionado en microgoteros y jeringuillas perfusoras, no se detectaron cambios en sus propiedades organolépticas, logrando un uso eficaz del mismo en los pacientes.
- La totalidad de los pacientes evolucionaron satisfactoriamente logrando su mejoría clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farmacología Básica y Clínica: FARMACOLOGIA DE LOS ANTIMICROBIANOS [en-línea]. www.umss.edu.bo/epubs/etexts/downloads/30.pdf [consulta: 12/Enero/2022].
2. UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
3. Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 24.^a edición. España: Springer Healthcare; 2019.
4. LAURA UREÑA HORNO L. USO DE LINEZOLID EN PEDIATRIA. Departamento de Salud: Alicante. Pediamecum [Internet]. 2016 [citado 10 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/linezolid>
5. LINEZOLID. Solución inyectable 2 mg/mL REG. ISP N° F-22998. Sao Paulo, Brasil: EUROFARMA LABORATORIOS [Internet]. 2018 [citado 10 agosto 2022]. Disponible en: www.vademecum.es
6. Inyección de linezolid. Medline plus [Internet]. 2022 [citado 10 agosto 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a612002-es.html>
7. Linezolid. PEDIAMECUM AEP [Internet]. 2020 [citado 10 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>
8. FICHA TÉCNICA. Linezolid Normon 2 mg/ml. Ronda de Valdecarrizo: Madrid (ESPAÑA); 2020 [Internet] [citado 10 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.normon.es>
9. Tabletas Recubiertas. Solución Inyectable. Linezolid [Internet]. 2021 [citado 10 agosto 2022]. Disponible en: <http://labeling.pfizer.com>
10. PROSPECTO LINEZOLID DEMO 2 MG/ML SOLUCION PARA PERFUSION EFG. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2018 [citado 10 agosto 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80350/P_80350.html#