

Flebitis relacionada con la administración intravenosa de antibióticos macrólidos. Estudio comparativo de eritromicina y claritromicina

Juan de Dios García-Díaz^a, Rosario Santolaya Perrín^b, M.^a Paz Martínez Ortega^c y Margarita Moreno-Vázquez^c

Servicios de ^aMedicina Interna y ^bFarmacia y ^cUnidades de Enfermería de Medicina Interna y Neumología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

FUNDAMENTO: Conocer y comparar la incidencia de flebitis relacionada con la administración intravenosa de los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio prospectivo no aleatorizado de pacientes consecutivos ingresados por neumonía comunitaria y tratados con macrólidos intravenosos (19 con eritromicina y 25 con claritromicina).

RESULTADOS: La proporción de flebitis en los tratados con eritromicina fue del 78,9% (incidencia de 0,40 episodios/paciente-día) y en los tratados con claritromicina del 76% (incidencia de 0,35 episodios/paciente-día).

CONCLUSIONES: El riesgo de flebitis es muy elevado y similar con la administración intravenosa de ambos macrólidos.

Palabras clave: Macrólidos. Eritromicina. Claritromicina. Reacciones adversas. Flebitis.

Phlebitis due to intravenous administration of macrolide antibiotics. A comparative study of erythromycin versus clarithromycin

BACKGROUND: To know and to compare the incidence of phlebitis due to intravenous administration of macrolide antibiotics erythromycin and clarithromycin.

PATIENTS AND METHOD: Non-randomized prospective study of consecutive patients who were diagnosed of community pneumonia and treated with intravenous macrolides (19 with erythromycin and 25 with clarithromycin).

RESULTS: The cumulative incidence of phlebitis in patients treated with erythromycin was 78.9% (incidence rate of 0.40 episodes/patient-day) and in those treated with clarithromycin 76% (incidence rate of 0.35 episodes/patient-day).

CONCLUSIONS: The risk of phlebitis is high and similar with intravenous administration of both macrolides.

Key words: Macrolides. Erythromycin. Clarithromycin. Adverse reactions. Phlebitis.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 133-135

Correspondencia: Dr. J.D. García-Díaz.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Ctra. Alcalá-Meco, s/n.
28805 Alcalá de Henares. Madrid.
Correo electrónico: jgarciad@hupa.insalud.es

Recibido el 23-8-2000; aceptado para su publicación el 21-12-2000

La eritromicina es una antibiotico macrólido de uso muy extendido. Raramente ocasiona algunas reacciones adversas graves, como hepatitis colestásica y prolongación del intervalo QT con arritmias ventriculares¹; sin embargo, es frecuente la aparición de síntomas digestivos, tras su uso por cualquier vía, y el desarrollo de tromboflebitis localizada durante su administración intravenosa (i.v.)^{2,3}. Esta complicación produce importantes molestias a los pacientes y obliga a cambios frecuentes de los catéteres. A pesar de ello, existe poca información sobre su incidencia real. Entre los macrólidos de más reciente disposición, la claritromicina, también disponible para uso oral o i.v., posee algunas indicaciones específicas^{1,4}, y se ha planteado como una alternativa a la eritromicina, debido a su dosificación más cómoda y a una menor incidencia de efectos secundarios⁵.

El objetivo de este trabajo es conocer y comparar la incidencia de flebitis relacionada con la administración i.v. de eritromicina y claritromicina en la práctica clínica habitual.

Pacientes y método

Pacientes y diseño del estudio

Durante tres meses (marzo a mayo de 2000) se identificaron todos los pacientes ingresados de forma consecutiva en los servicios de medicina interna y neumología de nuestro hospital (110 camas, entre ambos) con el diagnóstico de neumonía comunitaria, y en los que se hubiera indicado eritromicina o claritromicina por vía i.v. Los médicos responsables de la prescripción y el seguimiento de los pacientes desconocían la existencia y objetivos del estudio. Se diseñó un protocolo observacional prospectivo y se entrenó al personal de enfermería para estandarizar el abordaje de los accesos venosos, la reconstitución, dilución y administración de dichos macrólidos y el seguimiento de los pacientes para el reconocimiento de episodios de flebitis. En todos los casos se utilizaron catéteres de poliuretano (Vialon) Insite de 30 mm y calibre de 20 G (Becton Dickinson, Madrid, España), sistemas de infusión Infoline (Biomediche, Penafiel, Portugal) sin filtros y fijación con apósitos autoadhesivos Fixomull (Beiersdorf, Barcelona, España). La inserción de los catéteres se realizó por los procedimientos habituales, previa desinfección con alcohol, preferentemente en venas del antebrazo. La dilución final para la administración de ambos macrólidos fue de 2 mg/ml, salvo necesidad de restricción en la administración de líquidos, y el tiempo de infusión fue siempre superior a 2 h. En una hoja específica, y

asegurando su confidencialidad, se recogieron los datos respecto a la edad y el sexo de los pacientes, dificultad de sus accesos venosos a juicio del personal de enfermería, hemograma, prescripción de suero terapia y la administración i.v. de corticoides u otros fármacos por la misma vía.

Seguimiento y valoración de flebitis

Durante cada turno de enfermería, el personal encargado de los pacientes les preguntaba sobre posibles molestias en relación con el acceso venoso y realizaba la revisión sistemática del mismo. Se consideró la existencia de flebitis si cumplían al menos dos de las siguientes condiciones: dolor en el lugar de inserción del catéter, palpación de un cordón venoso indurado o signos inflamatorios (enrojecimiento o calor) en el trayecto venoso adyacente al punto de inserción⁶. En este caso se procedía a la retirada del catéter y a la implantación de un nuevo acceso venoso en el brazo contralateral. Otras razones para la sustitución del catéter fueron su obstrucción y la extravasación o pérdida accidental. Todas estas circunstancias eran recogidas también en la hoja de seguimiento, reflejando el momento temporal del suceso. No se realizó un recambio programado de los catéteres o el cultivo sistemático de los mismos. Se consideraron todos los episodios de flebitis en cada paciente hasta la interrupción del tratamiento i.v. con el macrólido.

Análisis estadístico

La comparabilidad de las características de los pacientes tratados con cada macrólido se analizó mediante las pruebas de la χ^2 de Pearson y exacta de Fisher para las variables cualitativas, y de la t de Student y la U de Mann-Whitney para las cuantitativas, según fuera apropiado. Se calcularon la densidad de incidencia de episodios de flebitis por paciente-día y la proporción de pacientes con, al menos, una flebitis en los dos grupos. Para ambas medidas se obtuvieron los riesgos relativos y sus intervalos de confianza del 95%. Finalmente, se ajustó por el efecto de otras posibles covariables mediante un modelo de regresión logística no condicional, en el que la variable dependiente fue la aparición de al menos un episodio de flebitis. Todos los contrastes fueron bilaterales, y el nivel de significación una $p < 0,05$. Ante la falta de información previa, este estudio se inició con la intención de ser una fase piloto, a fin de calcular con sus datos el tamaño muestral necesario para aprender diferencias entre ambos macrólidos. La ausencia aparente de relevancia clínica en estas diferencias (se requerirían más de 540 pacientes para alcanzar una significación estadística del 5% con una potencia del 80%) motivó que no se prolongara el estudio.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 44 pacientes, 19 tratados con eritromicina y 25 con claritromicina. A pesar de no ser un estudio con asignación aleatorizada a cada tipo de macrólido, al comparar las

TABLA 1

Características basales de los pacientes y principales covariables

Característica	Grupo con eritromicina (n = 19)	Grupo con claritromicina (n = 25)	p
Edad (años), media (DE)	62,5 (15,6)	62,3 (18,9)	0,98
Sexo masculino, n (%)	15 (78,9)	14 (56,0)	0,11
Acceso venoso difícil, n (%)	7 (41,2)	12 (50,0)	0,57
Hemoglobina (g/l), media (DE)	143 (24)	132 (18)	0,12
Leucocitos ($\times 10^9/l$), media (DE)	10,8 (3,3)	12,2 (5,1)	0,31
Plaquetas ($\times 10^9/l$), media (DE)	236 (94)	240 (107)	0,89
Sueroterapia, n (%)	11 (57,9)	6 (25,0)	0,03
Glucocorticoides i.v., n (%)	7 (36,8)	8 (32,0)	0,73
Otros fármacos i.v., n (%)	19 (100)	21 (84)	0,12
Días de tratamiento i.v., media (DE)	3,6 (2,3)	3,8 (2,5)	0,81
Número de catéteres por paciente, media (DE)	2,9 (1,4)	2,9 (1,3)	0,88

DE: desviación estándar; i.v.: intravenoso.

TABLA 2

Análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística con la variable dependiente de desarrollar al menos un episodio de flebitis

Variable independiente	Odds ratio	IC del 95%	p
Tipo de macrólido	0,59*	0,08-4,26	0,61
Edad (por incremento anual)	1,00	0,95-1,06	0,88
Sexo	0,63	0,07-5,25	0,67
Hemoglobina (por incremento de g/dl)	1,19	0,75-1,90	0,45
Acceso venoso difícil	1,11	0,19-6,48	0,90
Sueroterapia	0,08	0,01-0,72	0,02
Glucocorticoides i.v.	0,39	0,04-3,96	0,42
Otros fármacos i.v.	4,90	0,18-132,3	0,34

*Claritromicina frente a eritromicina. IC: intervalo de confianza; i.v.: intravenosa.

características basales de los pacientes entre ambos grupos y las posibles covariables que pudieran influir en la aparición de flebitis (tabla 1), sólo se observó una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron sueroterapia i.v. continua por la misma vía que el antibiótico en el grupo con eritromicina. En este último existieron también otras diferencias no significativas, como una proporción superior de varones, concentraciones más elevadas de hemoglobina y una administración más frecuente de otros fármacos i.v. Por otro lado, fueron muy similares la duración del tratamiento con el macrólido por vía i.v. y el número total de catéteres utilizados por paciente, independientemente de la causa de su recambio.

No se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que desarrollaron flebitis, que fue del 76% en el grupo tratado con claritromicina y del 78,9% en los tratados con eritromicina ($p = 1,0$; riesgo relativo [RR], 0,96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,70-1,33), en la media de flebitis por paciente (1,3 en los tratados con claritromicina y 1,4 con eritromicina; $p = 0,95$), ni en las tasas o densidades de incidencia: 0,35 episodios de flebitis por paciente-día tratado con claritromicina y 0,40 episodios por paciente-día tratado con eritromicina ($p = 0,51$; cociente de tasas, 0,87; IC del 95%, 0,59-1,31). La media de días transcurridos hasta la aparición de la primera

flebitis fue de 1,9 en el grupo de claritromicina y de 1,5 en el de eritromicina ($p = 0,32$).

Tras ajustar el efecto del macrólido por el de otras covariables mediante un modelo de regresión logística (tabla 2), se observó una disminución del riesgo asociado a claritromicina frente a eritromicina (*odds ratio* de 0,59), aunque seguía siendo no significativa ($p = 0,61$; IC del 95%, 0,08-4,26). En dicho modelo sólo la sueroterapia continua intravenosa presentó un efecto independiente protector de flebitis.

Discusión

La complicación más frecuente de la administración de fármacos por vía i.v. es el desarrollo de una flebitis en el lugar de inserción del catéter.^{7,9} Su incidencia es, sin embargo, muy variable, y se han descrito múltiples factores que influyen en ella. Éstos se relacionan con las características de los pacientes, las soluciones o fármacos infundidos, el tipo de catéteres y la técnica para la colocación y cuidados de los mismos.^{6,10} Entre los fármacos con mayor riesgo de inducir flebitis, destacan los antibióticos⁶ y, dentro de ellos, el grupo de los macrólicos. Nuestro estudio ha encontrado una frecuencia muy elevada y similar con la administración i.v. de eritromicina y claritromicina, los dos macrólicos disponibles por esta vía en nuestro país. Ésta resulta francamente superior a

la referida en dos estudios recientes (11-23,2%), uno de ellos aleatorio, y cuyo objetivo era el análisis comparativo de su eficacia terapéutica en neumonías comunitarias.^{11,12} Estos porcentajes resultan inferiores a los que se observan con el uso de catéteres venosos en general⁶, por lo que parece muy probable que se haya producido una detección incompleta de los episodios de flebitis en estos estudios. Para evitar esta posibilidad, nuestro trabajo se basó en la identificación prospectiva y sistemática de todos los episodios, así como en la utilización de una definición estandarizada de flebitis. Además, se protocolizaron los procedimientos para la reconstitución y dilución de los fármacos y se unificaron los catéteres y sistemas de infusión. Las limitaciones de nuestro estudio derivan del conocimiento de los tratamientos administrados por el personal de enfermería, que evaluaba la aparición de flebitis, y de la asignación no aleatoria a cada macrólido. A pesar de esto, es destacable la similitud en la frecuencia de flebitis con los dos antibióticos, cuando la presunción inicial era que el riesgo podría ser menor con claritromicina. Esta equivalencia de los riesgos no parece explicarse por las características de los pacientes de ambos grupos y se mantiene en el análisis multivariante. Por otro lado, la sueroterapia continua, según nuestros resultados, parece ser un factor protector de flebitis. Asimismo parece observarse, al igual que en otros estudios¹³, una tendencia protectora con el uso de corticoides i.v. y un incremento del riesgo con la administración simultánea de otros fármacos; sin embargo, en ambos casos no se alcanzó la significación estadística. Por el contrario, no encontramos ninguna relación con la concentración de hemoglobina, como se ha comunicado recientemente.¹³

En conclusión, la administración de macrólicos por vía i.v. se asocia a una incidencia muy elevada de flebitis, que resulta ser similar con eritromicina o claritromicina. Con esta última pudiera retrasarse ligeramente su aparición debido a su dosificación menos frecuente. Independientemente de otras consideraciones relacionadas con su coste-efectividad o indicaciones específicas, la elección del macrólido más adecuado cuando se requiera su administración i.v. no debe depender de la diferencia en el riesgo de flebitis.

Agradecimiento

Agradecemos muy sinceramente la participación en este estudio de los profesionales de enfermería de las Unidades de Medicina Interna y Neumología de nuestro hospital, así como la ayuda de Carmen Casillas Rodríguez en la edición y tratamiento de la base de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 613-634.
2. Marlin GE, Thompson PJ, Jenkins CR, Burgess KR, LaFranner DA. Study of serum levels, venous irritation and gastrointestinal side-effects with intravenous erythromycin lactobionate in patients with bronchopulmonary infection. *Hum Toxicol* 1983; 2: 593-605.
3. Putzi R, Blaser J, Luthy R, Wehrli R, Siegenthaler W. Side-effects due to intravenous infusion of erythromycin lactobionate. *Infection* 1983; 11: 161-163.
4. Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. *Drugs* 1997; 53: 349-357.
5. Guay DR, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drugs Saf* 1993; 8: 350-364.
6. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 845-854.
7. Martínez JA, Fernández P, Rodríguez E, Sobrino J, Torres M, Nubiola A et al. Cánulas intravenosas: complicaciones derivadas de su utilización y análisis de los factores predisponentes. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 89-93.
8. Ruiz-Laglesia FJ, Torrubia-Pérez CB, Reclusa-Poyo F, Arnal-Rubio N. Flebitis en catéteres venosos periféricos. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 116-117.
9. Recio J, Alegre J, Len O, Fernández de Sevilla T. Flebitis en catéteres venosos periféricos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 638-639.
10. Soifer NE, Borzak S, Edlin BR, Weinstein RA. Prevention of peripheral venous catheter complications with an intravenous therapy team: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 1998; 158: 473-477.
11. Genne D, Siegrist HH, Humair L, Janin-Jaquet B, De Torrente A. Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 783-788.
12. Vetter N, Stamler D, O'Neill S, Rafferty P, Praz G, Durán Cantolla J et al. Claritromicina frente a la combinación de cefuroxima y eritromicina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento intravenoso seguido del tratamiento oral. *Clin Drug Invest (ed. esp.)* 1997; 14: 439-450.
13. Monreal M, Quílez F, Rey-Joly C, Rodríguez S, Sopena N, Neira C et al. Infusión phlebitis in patients with acute pneumonia. *Chest* 1999; 115: 1576-1580.