



## ORIGINAL

# Identificación de medicamentos intravenosos potencialmente irritantes

S. Ballesteros-Peña (RN, MPH, PhD)<sup>a,b,c,\*</sup>, I. Fernández-Aedo (RN, PhD)<sup>b,c</sup>,  
 G. Vallejo-De la Hoz (RN, PhD)<sup>b,c,d</sup>, J. Tønnesen (PhD)<sup>c,e</sup> y C. Miguelez (PhD)<sup>c</sup>



<sup>a</sup> Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto, Bilbao, España

<sup>b</sup> Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Vizcaya, España

<sup>c</sup> Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia, España

<sup>d</sup> Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Barrualde-Galdakao, Galdakao, Bizkaia, España

<sup>e</sup> Achucarro Basque Center for Neuroscience, Leioa, Bizkaia, España

Recibido el 19 de febrero de 2021; aceptado el 28 de mayo de 2021

Disponible en Internet el 30 de septiembre de 2021

## PALABRAS CLAVE

Flebitis;  
 Endotelio vascular;  
 Irritantes;  
 Concentración  
 osmolar

## Resumen

**Objetivos:** Identificar los medicamentos intravenosos de uso común en el ámbito hospitalario con capacidad de producir daño endotelial.

**Método:** Estudio experimental *in vitro*. La muestra estuvo formada por 62 medicamentos de uso común en los servicios de urgencias y hospitalización. Las variables estudiadas fueron la osmolaridad y el pH. Posteriormente, en base a esos valores, se determinó la capacidad teórica para provocar daño endotelial, clasificándola en alta, moderada y baja.

**Resultados:** Se analizaron 19 medicamentos para fluidoterapia, 21 antibióticos y 22 medicamentos intravenosos. Las soluciones de glucosa, el bicarbonato 1M y el manitol 10% presentaron una capacidad elevada para provocar irritación venosa. Vancomicina, ciprofloxacino, amiodarona, haloperidol y labetalol mostraron una capacidad irritativa elevada derivada de su pH marcadamente ácido. Los antibióticos, dexketoprofeno, diazepam, digoxina, etomidato, fenitoína, levetiracetam y metamizol presentaron valores extremos de osmolaridad en su presentación reconstituida o sin diluir, y mantuvieron sus valores de tonicidad elevados después de diluirlos en 100 ml de suero salino el diazepam, la digoxina y la fenitoína.

**Conclusiones:** Conocer el pH y la osmolaridad de los medicamentos intravenosos permite evaluar su capacidad para provocar daño endotelial. La creación de tablas comprensivas en base a las propiedades químicas de los medicamentos puede constituir una herramienta útil que contribuya a prevenir la flebitis químicamente inducida.

© 2021 Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sendoa.ballesteros@ehu.eus](mailto:sendoa.ballesteros@ehu.eus) (S. Ballesteros-Peña).

**KEYWORDS**  
Phlebitis;  
Vascular  
endothelium;  
Irritants;  
Osmolar  
concentration**Identification of potentially irritating intravenous medications****Abstract**

**Aims:** To identify commonly used intravenous drugs that may produce endothelial damage.  
**Methods:** An experimental research study was performed using a sample of 62 intravenous drugs commonly used in emergency care, pH and osmolarity were measured. Subsequently, based on these values, the theoretical capacity to cause irritation or endovascular damage was determined and classified as high, moderate, and low.

**Results:** Samples from 19 drugs for fluid therapy, 21 antibiotics and 22 drugs for intravenous use were studied. Glucose solutions, sodium bicarbonate 1M and mannitol 10% showed a high capacity to cause venous irritation. Vancomycin, ciprofloxacin, amiodarone, haloperidol, and labetalol solution presented a high capacity for irritation based on their acidic pH. The antibiotics, dexketoprofen, diazepam, digoxin, etomidate, phenytoin, levetiracetam and metamizole also showed high osmotic values in their reconstituted or undiluted presentations. Moreover, osmolarity of diazepam, digoxin and phenytoin remained high despite being diluted in 100 mL of saline.

**Conclusions:** Knowing the pH and osmolarity of intravenous drugs allows their capacity to cause endothelial damage to be assessed. The use of comprehensive tables based on the chemical properties of the drugs can be a useful tool to help prevent chemically-induced phlebitis.

© 2021 Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Qué se conoce**

La flebitis químicamente inducida es una respuesta inflamatoria del endotelio vascular ante la administración intravenosa de soluciones farmacológicas irritantes. Se trata de una complicación habitual en pacientes hospitalizados que reciben terapia intravenosa a través de catéteres periféricos.

**Qué aporta**

Conocer las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos intravenosos, como el pH y la osmolaridad, ayuda a evaluar su capacidad para provocar irritación venosa o daño endotelial.

**Implicaciones del estudio**

La creación de tablas comprensivas en base a las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos puede constituir una herramienta útil que, junto con la evaluación de otros factores, contribuya en la prevención de la aparición de flebitis químicamente inducida mediante la adopción de medidas apropiadas para el cuidado del acceso vascular.

**Introducción**

La flebitis es una complicación habitual en pacientes hospitalizados que reciben terapia intravenosa a través de catéteres periféricos. Se ha estimado que cerca del 30% de los pacientes portadores de un catéter venoso periférico pueden presentar flebitis<sup>1</sup>. Según su etiología, las flebitis pueden clasificarse en infecciosas, mecánicas o químicas.

La flebitis químicamente inducida es una respuesta inflamatoria del endotelio vascular ante la administración intravenosa de soluciones farmacológicas irritantes. Con independencia de otros factores, la aparición de flebitis química se ha relacionado con la administración de antibioterapia intravenosa u otras soluciones irritantes<sup>2-4</sup>, condicionadas principalmente por sus características químicas, como la osmolaridad (que define el número de partículas por litro de solución) y el pH (es decir, el grado de acidez o alcalinidad de la solución).

El plasma sanguíneo presenta un pH comprendido entre 7,35 y 7,45 y una osmolaridad aproximada de 290 mOsm/l. La incidencia de flebitis aumenta si el pH y la osmolaridad de la solución intravenosa difieren de los de la sangre. Los líquidos con mayor osmolalidad y las soluciones de pH ácido o alcalino causan irritación y daño endotelial, propiciando la aparición de flebitis e incluso la formación de trombos en los casos más graves<sup>5</sup>.

Las enfermeras son las profesionales responsables de la preparación y la administración de medicamentos por vía parenteral, pero no siempre todas las condiciones que pueden generar la flebitis son bien conocidas en el entorno

clínico no especializado<sup>6</sup>. De hecho, es escasa la información detallada de las características químicas de los medicamentos intravenosos que pueda servir para identificar su potencial para provocar daño endotelial, y la existente a menudo está desactualizada o descontextualizada.

Además, las enfermeras son las principales gestoras del capital venoso de los pacientes ingresados en el hospital. En función de las características del medicamento intravenoso a administrar, de la duración del tratamiento y de la condición clínica del paciente deben elegir el tipo de catéter más apropiado. Además del criterio profesional, la evidencia científica y las herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas otorgan una garantía de calidad en los cuidados del acceso vascular<sup>7</sup>.

El objetivo de este trabajo se centra en identificar los medicamentos intravenosos de uso común en el ámbito hospitalario con capacidad de producir daño endotelial debido a sus características químicas.

## Método

### Diseño, muestra y ámbito de estudio

Se realizó un estudio experimental *in vitro* en un laboratorio independiente de la Universidad del País Vasco.

Los investigadores seleccionaron una muestra de 62 medicamentos de uso habitual intrahospitalario. La selección de los medicamentos se realizó por consenso entre los investigadores y tres enfermeras de un hospital terciario, procurando una muestra representativa y equitativa de los medicamentos para sueroterapia, antibióticos y otros medicamentos más habitualmente administrados en el servicio de urgencias o unidades de hospitalización. Los medicamentos estudiados estaban comercializados en España a fecha de noviembre de 2020.

### Variables de estudio

Se determinaron el pH y la osmolaridad de diferentes medicamentos intravenosos bajo diferentes formas de dilución.

### Recogida de datos

Los valores de pH y de osmolaridad fueron determinados utilizando un osmómetro (Fiske, modelo 210) y un pHmetro con sistema de compensación automática de temperatura (Mettler-Toledo, modelo SevenCompact). Para determinar el pH se realizó una única medición de una alícuota de cada muestra a temperatura ambiente ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Para la osmolaridad se realizaron dos mediciones, registrando la de valor superior. Los aparatos de medición fueron calibrados antes de cada determinación, acorde a las recomendaciones del fabricante.

En los antibióticos se analizó la osmolaridad y el pH del medicamento diluido en 100 ml de suero compatible: salino 0,9% (pH 5,7; 280 mOsm/l). En los casos con indicación de administración intravenosa directa se realizaron, además, mediciones de osmolaridad del principio reconstituido en 10 ml de suero salino 0,9%. Siempre que existían, se utilizaron especialidades farmacéuticas genéricas.

En el resto de medicamentos se realizaron mediciones de osmolaridad de la solución sin diluir, y en aquellos con indicación de perfusión intermitente se determinó la osmolaridad y el pH del medicamento diluido en 50-100 ml de suero salino 0,9% o suero glucosado 5% (pH 4,3; 289 mOsmol/l), en caso de incompatibilidad.

Como norma general, la concentración de las diluciones se ajustó a la habitual en el uso clínico. La preparación de las diluciones se realizó acorde a las instrucciones dispuestas en la ficha técnica del medicamento.

## Análisis de datos

En base a la información obtenida referente al pH y a la osmolaridad, se determinó la capacidad teórica para provocar irritación venosa o daño endotelial de cada medicamento, de acuerdo a la siguiente clasificación clásica<sup>8</sup>:

- Alta: pH < 4,5 o > 9 y/o > 500 mOsm/l (extrema si > 900 mOsm/l).
- Moderada: pH comprendido entre 4,5-6,9 o 8-9 y/o 350-500 mOsm/l.
- Baja: pH comprendido entre 7,0-7,9 y/o < 350 mOsm/L.

La información derivada ha sido reflejada en forma de tres tablas comprensivas diferenciadas para soluciones destinadas a fluidoterapia, antibióticos y otros medicamentos.

## Resultados

Se analizaron en el laboratorio muestras procedentes de 19 soluciones comerciales para fluidoterapia, 21 antibióticos y 22 medicamentos intravenosos de uso habitual en servicios de urgencias y hospitalización.

En la tabla 1 se muestran los datos analíticos de las soluciones para fluidoterapia de uso común. Todos los sueros glucosados analizados presentaron pH ácidos (inferiores a 4,5). Las soluciones de glucosa en proporción superior al 5%, el suero glucosalino, el manitol 10% y el bicarbonato 1M mostraron una capacidad elevada para provocar irritación venosa, derivado de sus propiedades hipertónicas.

En el caso de los antibióticos (tabla 2), la vancomicina y el ciprofloxacino presentaron una capacidad irritativa elevada relacionada con su pH marcadamente ácido. Todos los antibióticos con indicación de administración intravenosa directa fueron altamente hipertónicos al reconstituirse en 10 ml de suero salino 0,9%. Su capacidad para provocar irritación vascular disminuyó a valores moderados o bajos cuando se diluyó en 100 ml de suero salino.

Sobre el resto de medicamentos (tabla 3) destacaron la amiodarona, el haloperidol y el labetalol por su pH marcadamente ácido, y la fenitoína y el pantoprazol por su alcalinidad. Por otro lado, el dexketoprofeno, el diazepam, la digoxina, el etomidato, la fenitoína, el levetiracetam y el metamizol mostraron valores extremos de osmolaridad en su presentación original (sin diluir), y mantuvieron sus valores de tonicidad elevados después de diluirlos en 100 ml de suero salino el diazepam, la digoxina y la fenitoína.

**Tabla 1** Osmolaridad (mOsm/l), pH y capacidad teórica de provocar irritación vascular de distintos medicamentos para suero-terapia intravenosa

Medicamento	pH	mOsm/L	Laboratorio comercial	Capacidad de provocar irritación vascular
Bicarbonato sódico 1/6M (250 mL)	7,8 *	311 *	Fresenius Kabi	Baja
Bicarbonato sódico 1M (250 mL)	8,1 **	1307 ****	Fresenius Kabi	Extrema
Cloruro sódico 0,45% (500 mL)	4,9 **	137 *	Grifols	Moderada
Cloruro sódico 0,9% (500 mL)	5,7 **	280 *	Fresenius Kabi	Moderada
Cloruro sódico 0,9% (500 mL) + 10 mEq CIK	5,9 **	323 *	Baxter	Moderada
Gelatina succinilada (500 mL)	7,3 *	300 *	Braun	Baja
Glucosa 40% (500 mL)	3,7 ***	>2000 ****	Baxter	Extrema
Glucosa 20% (500 mL)	3,8 ***	1379 ****	Baxter	Extrema
Glucosa 10% (500 mL)	4,2 ***	619 ***	Fresenius Kabi	Alta
Glucosa 5% (500 mL)	4,3 ***	289 *	Fresenius Kabi	Alta
Glucosa 5% (500 mL) + 10 mEq CIK	4,3 ***	335 *	Baxter	Alta
Glucosa 5% (500 mL) + 20 mEq CIK	4,4 ***	377 **	Baxter	Alta
Glucosa 5% + Cloruro Sódico 0,3% (500 mL)	4,3 ***	401 **	Baxter	Alta
Glucosa 5% + Cloruro Sódico 0,3% (500 mL) + 10 mEq CIK	4,4 ***	319 *	Grifols	Alta
Glucosa 5% + Cloruro Sódico 0,3% (500 mL) + 20 mEq CIK	4,4 ***	355 **	Grifols	Alta
Glucosa 5% + Cloruro Sódico 0,9% (500 mL)	4,3 ***	594 ***	Baxter	Alta
Glucosa 5% + Cloruro Sódico 0,9% (500 mL) + 10 mEq CIK	3,4 ***	633 ***	Biomendi Sau	Alta
Manitol 10% (250 mL)	5,2 **	600 ***	Fresenius Kabi	Alta
Ringer Lactato (500 mL)	6,3 **	256 *	Fresenius Kabi	Moderada

\*\*\*\*Marrón: > 900 mOsm/l; \*\*\*Rojo: pH < 4,5 o > 9 o 500-900 mOsm/l; \*\*Naranja: pH en rangos 4,5-6,9 o 8-9 o 350-499 mOsm/l; \*Verde: pH en rango 7,0-7,9 o < 350 mOsm/l.

## Discusión

Este estudio ha permitido identificar la capacidad de producir irritación y/o daño endotelial que presentan algunos de los medicamentos más habitualmente administrados por vía intravenosa periférica en el contexto hospitalario. Además de la condición clínica del paciente y de las indicaciones de tratamiento, la obtención de los valores analíticos de pH y osmolaridad de estos medicamentos ofrece una información de utilidad a la hora de tomar decisiones sobre la forma de administración o de elección del dispositivo de acceso venoso más adecuado, con la finalidad de disminuir el riesgo de flebitis químicamente inducida.

Los resultados de este trabajo han sido consistentes con los hallazgos de otros estudios similares más extensos realizados de forma paralela con medicamentos comercializados en España<sup>9</sup>. La realización de diferentes ensayos basados en análisis de laboratorio con diferentes medicamentos, preparaciones y diluciones supone una contribución a la composición de un mapa de riesgos de flebitis químicamente inducida todavía escasamente desarrollado.

Ocasionalmente, las fichas técnicas de los medicamentos facilitan datos sobre su osmolaridad y pH. En el pasado, otros autores han estratificado el riesgo de flebitis química de diversos medicamentos basándose en la información aportada en las fichas técnicas del laboratorio fabricante<sup>10</sup>. Aunque la información de esos estudios ha sido empleada

para enunciar recomendaciones y alertas sobre su administración en la práctica clínica<sup>11,12</sup>, es preciso advertir la necesidad de ser cauteloso en la toma de decisiones fundamentadas en esos datos por varias razones. En primer lugar, porque se trata de estudios desarrollados hace más de una década y fuera de nuestro contexto geográfico, donde las marcas comerciales y, por ende, las particularidades fisicoquímicas de los fármacos y sus excipientes pueden diferir de las formulaciones actuales desarrolladas en España. Y, en segundo lugar, porque la información sobre pH que figura en las fichas técnicas corresponde al rango de valores en los que ha sido autorizado un producto y en el que se puede certificar su eficacia, seguridad y calidad, pero no representa el valor exacto de la solución. Además, los datos de osmolaridad suministrados por las fichas técnicas (cuando son suministrados) se refieren al medicamento sin diluir. Esta última puntualización es relevante, puesto que es habitual (cuando no necesario) que los medicamentos se reconstituyan o diluyan para poder ser administrados correctamente. En este caso, la dilución del medicamento en un líquido compatible puede suponer importantes cambios en la osmolaridad final. Sería deseable que los datos referidos al pH y la osmolaridad en diferentes diluciones fuese una información contenida por defecto en las fichas técnicas de los medicamentos. En cualquier caso, resultaría más correcto hablar de capacidad de provocar irritación o daño vascular de los medicamentos, y no directamente

**Tabla 2** Osmolaridad (mOsm/l), pH y capacidad teórica de provocar irritación vascular de distintos antibióticos intravenosos

Medicamento	pH	Reconstituido (bolo)		Diluido (perfusión)		Laboratorio comercial	Capacidad de provocar irritación vascular
		Concentración	mOsm/L reconstituido	Concentración	mOsm/L diluido		
<b>Amoxicilina/Clavulánico</b> Vial 1 g/200 mg	8,7 **	100 mg/mL 2 mg/mL	922 ****	10 mg/mL 0,2 mg/mL	368 **	Normon	Moderada (en dilución) Extrema (en bolo)
<b>Amoxicilina/Clavulánico</b> Vial 2 g/200 mg	8,8 **			20 mg/mL 0,2 mg/mL	404 **	Normon	Moderada
<b>Ampicilina</b> Vial 2 g	8,7 **	200 mg/mL	872 ***	20 mg/mL	336 *	Normon	Moderada (en dilución) Alta (en bolo)
<b>Bencipenicilina</b> Vial 2 millones UI	7,8 *			20000 UI/mL	347 *	Ern	Baja
<b>Cefazolina</b> Vial 2 g	5,8 **	200 mg/mL	675 ***	20 mg/mL	326 *	Normon	Moderada (en dilución) Alta (en bolo)
<b>Cefepima</b> Vial 1 g	4,5 **	100 mg/mL	944 ****	10 mg/mL	358 **	Accord	Moderada (en dilución) Extrema (en bolo)
<b>Cefotaxima</b> Vial 1 g	5 **	100 mg/mL	633 ***	10 mg/mL	324 *	Normon	Moderada (en dilución) Alta (en bolo)
<b>Ceftazidima</b> Vial 2 g	6,6 **	200 mg/mL	1026 ****	20 mg/mL	358 **	Normon	Moderada
<b>Ceftriaxona</b> Vial 1 g	6,5 **	100 mg/mL	675 ***	10 mg/mL	330 *	Fresenius Kabi	Moderada (en dilución) Alta (en bolo)
<b>Cefuroxima</b> Vial 1,5 g	7 *	150 mg/mL	836 ***	15 mg/mL	347 *	Normon	Baja (en dilución) Alta (en bolo)
<b>Ciprofloxacino</b> Solución 200 mg/100 mL	4 *			2 mg/mL	274 *	Fresenius Kabi	Alta
<b>Clindamicina</b> Solución 600 mg/4 mL	6,5 **			6 mg/mL	302 *	Normon	Moderada
<b>Cloxacilina</b> Vial 1 g	7,8 *	100 mg/mL	585 ***	10 mg/mL	330 *	Normon	Baja (en dilución) Alta (en bolo)
<b>Ertapenem</b> Vial 1 g	7,6 *			20 mg/mL	419 **	Msd	Moderada
<b>Gentamicina</b> Solución 240 mg/80 mL	4,5 **			3 mg/mL	294 *	Braun	Moderada
<b>Imipenem/Cilastatina</b> Vial 500 mg/500 mg	7,1 *			5 mg/mL 5 mg/mL	324 *	Fresenius Kabi	Baja [*]
<b>Levofloxacino</b> Solución 500 mg/100 mL	4,8 **			5 mg/mL	310 *	Fresenius Kabi	Moderada
<b>Meropenem</b> Vial 2 g	7,9 *	200 mg/mL	922 ****	20 mg/mL	326 *	Ranbaxy	Baja (en dilución) [*] Extrema (en bolo)
<b>Metronidazol</b> Solución 500 mg/100 mL	4,9 **			5 mg/mL	280 *	Braun	Moderada
<b>Piperacilina/Tazobactam</b> Vial 4 g/500 mg	5,2 **	400 mg/mL 50 mg/mL	1719 ****	40 mg/mL 5 mg/mL	434 **	Fresenius Kabi	Baja (en dilución) Extrema (en bolo)
<b>Vancomicina</b> Vial 500 mg	3,7 ***			12 mg/mL	287 *	Reig Jofre	Alta

[\*] Medicamentos con capacidad de producir daño endotelial derivado de sus características tóxicas, con independencia de los valores de pH y osmolaridad.

\*\*\*\*Marrón: > 900 mOsm/l; \*\*\*Rojo: pH < 4,5 o > 9 o 500-900 mOsm/l; \*\*Naranja: pH en rangos 4,5-6,9 o 8-9 o 350-499 mOsm/l; \*Verde: pH en rango 7,0-7,9 o < 350 mOsm/l.

Celdas en gris: administración no recomendada bajo esta presentación.

Nota 1. La reconstitución de los viales en polvo se realizó con 10ml de suero salino 0,9%. Únicamente se calculó la osmolaridad del producto reconstituido de los antibióticos con indicación de administración intravenosa directa.

Nota 2. La dilución de los medicamentos se realizó en suero salino 0,9%. Es posible calcular la osmolaridad teórica que hubiese resultado de haberse reconstituido con agua destilada restando el valor de la osmolaridad del suero salino 0,9% al valor reflejado en la tabla.

Datos obtenidos en laboratorio.

de riesgo flebítico, ya que el riesgo de aparición de flebitis depende de más factores además de las características físico-químicas del medicamento, como la frecuencia o el tiempo de administración o la idiosincrasia del paciente.

Con la información obtenida a partir de las mediciones de laboratorio de este trabajo es posible establecer o

remarcarse una serie de recomendaciones para minimizar las consecuencias de las características irritantes derivadas de la administración intravenosa de medicamentos con valores de osmolaridad y/o pH fuera del rango óptimo, como el dolor durante la administración o el subsecuente riesgo de provocar daño vascular.

**Tabla 3** Osmolaridad (mOsm/l), pH y capacidad teórica de provocar irritación vascular de distintos medicamentos intravenosos

Medicamento	pH	Sin diluir		Diluido (perfusión)		Laboratorio comercial	Capacidad de provocar irritación vascular
		Concentración	mOsm/L	Concentración	mOsm/L diluido		
<b>Amiodarona</b> Amp. 150 mg/3 mL	3,7 ***	50 mg/mL	170 *	1,5 mg/mL	298 *	Sanofi Aventis	Alta
<b>Atenolol</b> Amp. 5 mg/10 mL	6,1 **	0,5 mg/mL	304 *	0,1 mg/mL	286 *	Astra Zeneca	Moderada
<b>Dexametasona</b> Amp. 4 mg/1 mL	6,9 **	4 mg/mL	128 *	0,04 mg/mL	277 *	Kern Pharma	Moderada
<b>Dexketoprofeno</b> Amp. 50 mg/2 mL	7,4 *	25 mg/mL	>2000 ****	1 mg/mL	296 *	Menarini	Baja (en dilución) Extrema (sin diluir)
<b>Diazepam</b> Amp. 10 mg/2 mL	5,3 **	5 mg/mL	>2000 ****	0,2 mg/mL	587 ***	Roche	Alta (en dilución) Extrema (sin diluir)
<b>Digoxina</b> Amp. 0,25 mg/1 mL	6,2 **	0,25 mg/mL	>2000 ****	0,01 mg/mL	562 ***	Kern Pharma	Alta (en dilución) Extrema (sin diluir)
<b>Dopamina</b> Amp. 200 mg/5 mL	7,7 *	40 mg/mL	568 ***	2 mg/mL	309 *	Grifols	Baja (en dilución) Alta (sin diluir)
<b>Etomidato</b> Amp. 20 mg/10 mL	5,1 **	2 mg/mL	>2000 ****			Piramal Health	Extrema
<b>Fenitoína</b> Amp. 250 mg/5 mL	10,4 ***	50 mg/mL	>2000 ****	1 mg/mL	654 ***	Accord	Alta (en dilución) Extrema (sin diluir)
<b>Flecainida</b> Amp. 15 0mg/15 mL	5,4 **	10 mg/mL	270 *	1,5 mg/mL	287 *	Meda Pharma	Moderada
<b>Furosemida</b> Amp. 20 mg/2 mL	6,6 **	10 mg/mL	290 *	1 mg/mL	289 *	Fresenius Kabi	Moderada
<b>Haloperidol</b> Amp 5 mg/1 mL	3,7 ***	5 mg/mL	70 *	0,1 mg/mL	274 *	Esteve	Alta
<b>Hidrocortisona</b> Vial 500 mL	7,3 *	50 mg/mL	300 *	1 mg/mL	283 *	Color Pharma	Baja
<b>Labetalol</b> Amp. 100 mg/20 mL	4 ***	5 mg/mL	25 *	1 mg/mL	244 *	Kern Pharma	Alta
<b>Levetiracetam</b> Amp. 500 mg/5 mL	6 **	100 mg/mL	969 ****	10 mg/mL	331 *	Normon	Moderada (en dilución) Extrema (sin diluir)
<b>Metamizol</b> Amp. 2 g/5 mL	7,1 *	400 mg/mL	>2000 ****	20 mg/mL	351 **	Boehringer Ing Es	Moderada (en dilución) Extrema (sin diluir)
<b>Metoclopramida</b> Amp. 10 mg/2 mL	6,7 **	5 mg/mL	263 *	5 mg/mL	281 *	Sanofi Aventis	Moderada
<b>Morfina</b> Amp. 10 mg/1 mL	6,6 **	10 mg/mL	285 *	0,2 mg/mL	279 *	Braun	Baja
<b>Pantoprazol</b> Vial 40 mg	9,4 ***	4 mg/mL	304 *	0,8 mg/mL	281 *	Normon	Alta
<b>Paracetamol</b> Solución 1 g/100 mL	5 **			10 mg/mL	289 *	Braun	Moderada
<b>Propofol</b> Amp. 20 mg/20 mL	8 **	10 mg/mL	318 *			Fresenius Kabi	Moderada
<b>Tramadol</b> Amp. 100 mg/2 mL	6,1 **	50 mg/mL	318 *	1 mg/mL	283 *	Normon	Moderada

\*\*\*\*Marrón: > 900 mOsm/l; \*\*\*Rojo: pH < 4,5 o >9 o 500-900 mOsm/l; \*\*Naranja: pH en rangos 4,5-6,9 o 8-9 o 350-499 mOsm/l; \*Verde: pH en rango 7,0-7,9 o < 350 mOsm/l.

Celdas en gris: administración no recomendada bajo esta presentación.

Amp: ampolla.

Nota 1. La reconstitución de los viales en polvo se realizó con 10 ml de suero salino 0,9%.

Nota 2. La dilución de los medicamentos se realizó en suero salino 0,9% (salvo amiodarona y labetalol, que se realizó con suero glucosado 5%).

Datos obtenidos en laboratorio.

## Osmolaridad y pH de las soluciones

Las soluciones hiperosmolares provocan una entrada de agua desde los espacios intersticial y celular hacia el plasma, pudiendo producir efectos locales, tales como inflamación, calor y dolor.

Para calcular la osmolaridad de un soluto en una disolución basta con calcular el número de moles y dividirlo por el volumen de disolvente en litros. El número de moles a su vez se calcula dividiendo los gramos de sustancia por el peso molecular de esa misma sustancia. Puesto que el valor de la osmolaridad es dependiente del volumen, es posible

reducir la concentración molar incrementando la cantidad de diluyente (suero isotónico, por ejemplo).

De forma paralela, una forma de reducir la concentración molar en los medicamentos reconstituidos es emplear un diluyente hipotónico, como agua destilada para inyección (0 mOsm/l). Este aspecto es altamente interesante para los medicamentos que se desean administrar en bolo, puesto que la reconstitución con suero fisiológico 0,9% de algunos medicamentos liofilizados o en polvo puede ofrecer soluciones hiperosmolares, mientras que resultarían isotónicas o levemente hipertónicas si se reconstituyesen con la misma cantidad de agua destilada. En nuestro trabajo utilizamos 10 ml de suero fisiológico para reconstituir los medicamentos en polvo, replicando la técnica más habitual en los servicios consultados. La forma teórica de aproximar la osmolaridad final del medicamento si se hubiese reconstituido con agua destilada es restando el valor de osmolaridad del suero fisiológico (280 mOsm/l, en nuestro caso) al valor obtenido. Así, por ejemplo, y en la misma línea que han sugerido otros autores<sup>13</sup>, en nuestro ensayo hubiésemos observado una reducción de la osmolaridad clínicamente relevante tras la reconstitución de la cloxacilina 1 g o la cefotaxima 1 g (entre otros) si hubiésemos empleado agua destilada en lugar de suero fisiológico en su reconstitución.

En aras de lograr diluciones con menor carga osmótica, debería recomendarse la administración de antibióticos en perfusión intermitente, diluyendo el medicamento al menos en 100 ml de suero compatible, siempre que no exista contraindicación. Cuando sea necesaria la administración en bolo directo, la reconstitución de los antibióticos en polvo o liofilizados debería realizarse, cuando sea posible, con agua destilada para inyección.

A diferencia de la osmolaridad, el pH no varía de forma clínicamente relevante en función de los volúmenes de dilución habitualmente empleados, pero es necesario tener en cuenta que el pH de un medicamento puede diferir según la presentación farmacéutica y el laboratorio fabricante o incluso la temperatura de la solución.

En los datos de laboratorio de nuestro estudio destacan la vancomicina y la amiodarona por sus valores de pH marcadamente ácidos (pH = 3,7), siendo catalogados como «con elevada capacidad de provocar irritación vascular». Esta calificación es concordante con los hallazgos clínicos documentados, que describen una asociación habitual entre flebitis y la administración reiterativa por vía venosa periférica de estos medicamentos<sup>14,15</sup>.

Sin embargo, algunos autores han recomendado que ni la osmolaridad ni el pH como parámetros aislados sean considerados criterio de riesgo que determine la colocación de un acceso venoso central<sup>16,17</sup>, sino que debería valorarse su concomitancia y otros factores, como el volumen, la duración y la velocidad de la perfusión, el tipo de catéter o el flujo sanguíneo venoso, entre otros.

## Velocidad de administración de medicamentos

En soluciones con osmolaridad y/o pH elevado la duración de la perfusión intravenosa es un factor de suma importancia en la aparición de lesiones del endotelio venoso.

El riesgo de irritación vascular es superior en perfusiones prolongadas que en administraciones en bolo directo

o perfusión intermitente a ritmo rápido. Según los resultados obtenidos en estudios animales, la tolerancia vascular está directamente relacionada con la osmolaridad y la duración de la perfusión: cuanto más rápida sea la administración de soluciones hipertónicas, mejor será la tolerancia de las venas. Por ejemplo, se han identificado tolerancias de perfusión a través de venas periféricas de soluciones de 880 mOsm/l administradas durante 8 h, pero de solo 550 mOsm/l durante 24 h<sup>18</sup>. Del mismo modo, administraciones rápidas (en pocos minutos) de pequeños volúmenes de soluciones con pH fuera del rango (e incluso con valores extremos) no han producido alteraciones vasculares clínicamente apreciables<sup>19,20</sup>.

Aunque la biología animal y humana presenta claras diferencias, parece razonable extrapolar que el tiempo de exposición del endotelio vascular a soluciones irritantes debe reducirse en la medida en que las características del medicamento y del paciente lo permitan. Cuando esta situación no sea posible, o sean precisas múltiples dosis, debe valorarse la indicación de colocar un catéter venoso central.

## Elección del vaso y del dispositivo de acceso vascular

La velocidad de flujo sanguíneo en la punta del catéter se ha relacionado con el riesgo de aparición de flebitis química. Cuanto mayor caudal tenga la vena, mayor será la dilución del medicamento al entrar al torrente circulatorio y, por tanto, el daño vascular provocado será menor<sup>3,21,22</sup>. Puesto que la velocidad del flujo sanguíneo en la vena cava superior es mayor que en una vena periférica, en la administración continua o a medio-largo plazo de soluciones con riesgo con capacidad elevada/extrema de provocar irritación debe valorarse la necesidad de colocar un catéter venoso central<sup>5,23</sup>.

## Otros factores relacionados con las características intrínsecas del medicamento

La estructura físico-química o naturaleza de una solución también influye en la aparición de lesiones vasculares tras la administración intravenosa. Existen medicamentos que, a pesar de presentar valores de osmolaridad y pH dentro del rango deseable, pueden producir daño en el endotelio vascular debido a su toxicidad (como el imipenem, el meropenem o algunas cefalosporinas, entre otros)<sup>24</sup> o incluso a la tolerancia vascular individual del paciente. Además de la osmolaridad y el pH, las características tóxicas de los medicamentos y la idiosincrasia del paciente deben ser consideradas en la práctica clínica.

## Limitaciones

Este trabajo presenta algunas limitaciones que es necesario mencionar. En primer lugar, el listado de medicamentos presentado en este trabajo no ha pretendido ser exhaustivo, sino más bien un ejemplo para su consideración. Tan solo ha sido representada una muestra de medicamentos de uso frecuente en servicios de urgencia y unidades de hospitalización y se han contemplado unas pocas diluciones de

todas las posibles, por lo que la información contenida en las tablas de resultados debe interpretarse con cautela y teniendo en cuenta la forma en que se ha realizado la preparación de los medicamentos. Además, los medicamentos han sido preparados asumiendo que serían administrados a pacientes adultos, no contemplándose las particularidades de los tratamientos en pediatría.

También debe remarcarse que las mediciones laboratoriales se han realizado únicamente sobre una única alícuota en el caso del pH, y en todo caso sobre una sola presentación comercial de cada medicamento. La precisión de los analizadores empleados y la homogeneidad de las diluciones estudiadas hace poco probable que existan diferencias clínicamente relevantes entre las mediciones de dos alícuotas (presentaron una diferencia inferior al 3% en determinaciones de osmolaridad). Sin embargo, los mismos análisis sobre medicamentos de otros fabricantes podrían haber ofrecido resultados distintos, aunque también es poco probable que estas diferencias sean relevantes desde el punto de vista clínico<sup>9</sup>.

Por último, también conviene destacar que los intervalos empleados para estratificar la capacidad de provocar irritación vascular están basados en consensos y opiniones de expertos, ya que se desconocen los valores exactos a partir de los cuales un pH y/o una osmolaridad determinada provocan daño endotelial por sí mismos.

## Conclusión

A la luz de los resultados de nuestro estudio, cabría concluir que es necesario conocer las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos intravenosos, como el pH y la osmolaridad, con objeto de identificar las presentaciones de los medicamentos con capacidad para provocar daño endotelial. La creación de tablas comprensivas en base a las propiedades químicas de los medicamentos puede constituir, junto con la valoración de otros factores, una herramienta útil que contribuya a la prevención de la aparición de flebitis químicamente inducida mediante la adopción de medidas apropiadas para el cuidado del acceso vascular.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

A Victoria Armenteros Yeguas, por su revisión y aportaciones a este texto.

## Bibliografía

1. Lv L, Zhang J. The incidence and risk of infusion phlebitis with peripheral intravenous catheters: A meta-analysis. *J Vasc Access*. 2020;21:342–9.
2. Wallis MC, McGrail M, Webster J, Marsh N, Gowardman J, Playford EG, et al. Risk factors for peripheral intravenous catheter failure: A multivariate analysis of data from a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35: 63–8.
3. Simin D, Milutinović D, Turkulov V, Brkić S. Incidence, severity and risk factors of peripheral intravenous cannula-induced complications: An observational prospective study. *J Clin Nurs*. 2019;28:1585–99.
4. Mandal A, Raghu K. Study on incidence of phlebitis following the use of peripheral intravenous catheter. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:2827–31.
5. Registered Nurses Association of Ontario. Assessment and Device Selection for Vascular Access. Nursing Best Practice Guideline. Toronto: Registered Nurses Association of Ontario; 2004.
6. Milutinović D, Simin D, Zec D. Fatores de risco para flebite: estudo com questionário sobre a percepção dos enfermeiros. *Rev Lat Am*. 2015;23:677–84.
7. Aizpuru Martínez A, Armenteros Yeguas V, Cabrerizo Chocero ML, Cidoncha Moreno MA, del Río Pisabarro C, Díez Ayestarán E, et al. Guía para el cuidado del acceso vascular en adultos. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2021.
8. Kokotis K. Preventing chemical phlebitis. *Nursing*. 1998;28:41–7.
9. Manrique-Rodríguez S, Heras-Hidalgo I, Pernia-López MS, Herranz-Alonso A, del Río Pisabarro MC, Suárez-Mier MB, et al. Standardization and chemical characterization of intravenous therapy in adult patients: A step further in medication safety. *Drugs R D*. 2021;21:39–64.
10. Pérez Melgarejo E. Flebitis postinfusión en catéteres venosos periféricos: una actualización del arte. *Horiz Enferm*. 2011;22:37–48.
11. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Prevención de complicaciones relacionadas con accesos vasculares de inserción periférica. Programa Flebitis Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019 [consultado 26 Ene 2021]. Disponible en: [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/programa.flebitis.zero.pdf](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/programa.flebitis.zero.pdf).
12. Garate L, García MV, Valdivia I, del Río MC, Cidoncha MA. Recomendaciones basadas en la evidencia para el cuidado del acceso vascular. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2015.
13. Nicotera R. La flebite asociata alla terapia endovenosa/infusionale [Phlebitis associated to intravenous/infusional therapy]. *Assist Inferm Ric*. 2011;30:34–41.
14. Oragano CA, Patton D, Moore Z. Phlebitis in intravenous amiodarone administration: Incidence and contributing factors. *Crit Care Nurse*. 2019;39:e1–12.
15. Bruniera FR, Ferreira FM, Savioli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:694–700.
16. Meng L, Nguyen CM, Patel S, Mlynash M, Caulfield AF. Association between continuous peripheral i.v. infusion of 3% sodium chloride injection and phlebitis in adults. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75:284–91.
17. Gorski LA, Hagle ME, Bierman S. Intermittently delivered IV medication and pH: Reevaluating the evidence. *J Infus Nurs*. 2015;38:27–46.
18. Kuwahara T, Asanami S, Kawauchi Y, Kubo S. Experimental infusion phlebitis: tolerance pH of peripheral veins. *J Toxicol Sci*. 1999;24:113–21.
19. Stranz M. The implications of osmolality, osmolarity and pH in infusion therapy. *INS Annual Conference*. 2005:1–5.
20. Stranz M, Kastango Eric S. A review of pH and osmolarity. *Int J Pharm Compd*. 2002;6:216–20.

21. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1991;114:845–54.
22. Piper R, Carr PJ, Kelsey LJ, Bulmer AC, Keogh S, Doyle BJ. The mechanistic causes of peripheral intravenous catheter failure based on a parametric computational study. *Sci Rep*. 2018;8:3441.
23. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Terapia Intravenosa con Dispositivos no Permanentes en Adultos. Guía de Práctica Clínica sobre Terapia Intravenosa con Dispositivos no Permanentes en Adultos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS [consultado el 26 Ene 2021]. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_541\\_Terapia\\_intravenosa\\_AETSA\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_541_Terapia_intravenosa_AETSA_compl.pdf).
24. Maklin D. Phlebitis. *Am J Nurs*. 2003;103:55–60.