Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) xxx–xxx

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

Estandarización y caracterización de las diluciones administradas por vía intravenosa en el paciente crítico pediátrico

Laura Torralba-Fernández[a,*], Marta García-Palomo[a], Miguel López de Abechuco-Ruiz[b], Natalia Ramos-Sánchez[c], Clara Jiménez-Méndez[a], Rocío Prieto-Galindo[a], María Carmen Lorenzo-Lozano[b] y Pablo Aguado-Barroso[a]

[a] *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España*
[b] *Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España*
[c] *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 25 de enero de 2025
Aceptado el 31 de marzo de 2025
On-line el xxxx

Palabras clave:
Flebitis
Osmolaridad
pH
Unidad de cuidados intensivos pediátricos
Terapia intravenosa
Dispositivos de acceso vascular

RESUMEN

Objetivo: estandarizar las diluciones de los fármacos administrados por vía intravenosa en una unidad de cuidados intensivos pediátricos y caracterizar dichas diluciones en función de su pH, osmolaridad y poder vesicante, con la finalidad de guiar la elección del dispositivo de acceso vascular más adecuado, minimizando el riesgo de complicaciones asociadas y preservando el capital venoso del paciente.
Métodos: mediante consenso entre los servicios de farmacia y pediatría, se seleccionaron los fármacos de administración intravenosa empleados con más frecuencia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se establecieron 2 diluciones diferentes para cada fármaco, con la posterior determinación de los valores de osmolaridad y pH correspondientes a cada una. El poder vesicante del fármaco se estableció según la clasificación de Clark et al. Asimismo, la selección del dispositivo de acceso vascular se realizó siguiendo el algoritmo propuesto por Manrique et al., considerando las propiedades del fármaco, la duración de la terapia intravenosa y el estado del capital venoso del paciente.
Resultados: se analizaron 60 diluciones asociadas a 30 fármacos correspondientes a los siguientes grupos terapéuticos: antiinfecciosos (56%), antiepilépticos (13%), sedantes (7%), diuréticos (7%), antiinflamatorios y analgésicos (7%), y otros (10%). El 25% de las diluciones mostraron al menos un factor de riesgo elevado de producir flebitis (osmolaridad >600 mOsm/l o pH < 4 o > 9), mientras que el 35% presentaron un riesgo intermedio (osmolaridad 450–600 mOsm/l o pH 4–5 o > 7,5–9). Solo el 10% de los fármacos analizados fueron clasificados como vesicantes (aciclovir, fenitoína y vancomicina). Se identificaron 17 diluciones asociadas a 9 fármacos distintos que no deberían administrarse a través de un catéter venoso periférico, incluso en tratamientos de corta duración. De estas diluciones, 15 presentaron un riesgo elevado de producir flebitis y 2 un riesgo intermedio.
Conclusiones: las propiedades fisicoquímicas (osmolaridad y pH) y el poder vesicante de los fármacos administrados por vía intravenosa son factores que contribuyen a la aparición de flebitis en el paciente crítico pediátrico. Estandarizar y caracterizar las diluciones de estos fármacos facilitará la selección del dispositivo de acceso vascular más adecuado, incrementando la seguridad y efectividad del tratamiento intravenoso.
© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Standarization and characterization of intravenous drug dilutions in critically ill pediatric patients

Keywords:
Phlebitis
Osmolar concentration
Hydrogen ion concentration
Intensive care units, pediatric
Infusions, intravenous
Vascular access devices

ABSTRACT

Objective: To standardize the drug dilutions administered intravenously in a Pediatric Intensive Care Unit and to characterize these dilutions based on their pH, osmolarity, and vesicant nature. This aims to guide the selection of the most appropriate vascular access device, minimizing associated complications, and preserving the patient's venous capital.
Methods: Through a consensus between Pharmacy and Pediatric Services, the most frequently administered intravenous drugs in the Pediatric Intensive Care Unit were selected. Two different dilutions were established for

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: laurtorralba@gmail.com (L. Torralba-Fernández).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.03.020
1130-6343/© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Torralba-Fernández L, et al.. Estandarización y caracterización de las diluciones administradas por vía intravenosa en el paciente crítico pediátrico. Farmacia Hospitalaria. 2025. https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.03.020

each drug, followed by the determination of their respective osmolarity and pH values. The vesicant nature of each drug was assessed according to the classification proposed by Clark et al. Additionally, vascular access device selection was guided by the algorithm proposed by Manrique et al., which considers the drug's properties, the duration of intravenous therapy, and the patient's venous capital status.

Results: A total of 60 dilutions corresponding to 30 drugs from the following therapeutic groups were analyzed: antimicrobials (56%), antiepileptics (13%), sedatives (7%), diuretics (7%), anti-inflammatory and analgesics (7%), and others (10%). Twenty-five percent of the dilutions exhibited at least one high-risk factor for phlebitis (osmolarity >600 mOsm/L or pH < 4 or > 9), while 35% were classified as intermediate risk (osmolarity 450–600 mOsm/L or pH 4–5 or > 7.5–9). Only 10% of the analyzed drugs were classified as vesicants (acyclovir, phenytoin, and vancomycin). Seventeen dilutions of nine different drugs were identified that should not be administered through a peripheral venous catheter, even in short-term treatments. Of these, 15 had a high risk of causing phlebitis, while 2 had an intermediate risk.

Conclusions: The physicochemical properties (osmolarity and pH) and vesicant nature of drugs are key factors contributing to the development of phlebitis in critically ill pediatric patients. Standardizing and characterizing drug dilutions will facilitate the selection of the most appropriate vascular access device, improving the safety and effectiveness of intravenous therapy.

© 2025 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

En el ámbito hospitalario, los catéteres venosos periféricos (CVP) se utilizan ampliamente para la administración de fluidos y medicamentos en los pacientes pediátricos. Sin embargo, su uso puede conducir a la aparición de efectos adversos como flebitis, extravasación, infiltración, oclusión e infecciones, entre otros[1].

La tasa de complicaciones asociadas al CVP en el paciente pediátrico oscila entre 34 y 56%[2], incrementándose a partir del segundo y tercer día tras la inserción del CVP[3]. Estas complicaciones se asocian con mayor morbimortalidad, retrasos o interrupciones en el tratamiento intravenoso y estancias hospitalarias prolongadas[2,4].

Una de las complicaciones más frecuentes asociadas al CVP en el paciente pediátrico es la flebitis[1,5], que se define como la inflamación de una vena producida por una lesión endotelial. Puede ocasionar síntomas como dolor, enrojecimiento, hinchazón, endurecimiento o la presencia de un cordón venoso palpable[6]. Existen numerosos factores que promueven su aparición, asociados con el catéter, el capital venoso del paciente y el tratamiento administrado.

Los factores atribuidos al catéter incluyen el calibre, el tamaño, el lugar de inserción y el tiempo de permanencia[1].

Dentro de los factores relacionados con el paciente, destaca el estado del capital venoso. En este sentido, los pacientes pediátricos son más susceptibles a la aparición de flebitis[7], ya que presentan venas más delgadas y frágiles, así como un mayor porcentaje de tejido adiposo[5,8].

Respecto al tratamiento, es importante considerar el pH y la osmolaridad de la solución. Cuando estas propiedades difieren de las de la sangre (pH 7,35–7,45 y osmolaridad 285–310 mOsm/l), existe mayor riesgo de que se produzca flebitis[9,10]. Otros factores incluyen el tipo de diluyente, la forma de administración, la velocidad de infusión, el poder vesicante del fármaco y la duración de la terapia intravenosa[6].

Las fichas técnicas de los fármacos no siempre proporcionan información detallada acerca de sus propiedades fisicoquímicas y, cuando lo hacen, se refieren al fármaco sin diluir. Además, la información disponible en la literatura científica no siempre es aplicable en nuestro contexto particular, debido a diferencias en las concentraciones estudiadas y los vehículos empleados, entre otros factores.

Este estudio tiene como objetivo estandarizar y caracterizar las diluciones de los fármacos de administración intravenosa empleados con más frecuencia en la UCIP, en función de sus propiedades fisicoquímicas (pH, osmolaridad) y poder vesicante, para guiar la selección del dispositivo de acceso vascular (DAV) más adecuado y la duración estimada de la terapia intravenosa.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio multidisciplinar en el que participaron miembros de diferentes servicios pertenecientes a un hospital de tercer nivel: farmacia hospitalaria, UCIP y bioquímica clínica.

Mediante consenso entre los servicios de farmacia y pediatría, se seleccionaron los fármacos empleados con mayor frecuencia en la UCIP. Para cada uno de ellos, se establecieron 2 concentraciones, teniendo en cuenta el rango de estabilidad de cada fármaco[11–14] y el protocolo de la unidad. La selección de 2 concentraciones, una situada en el límite superior del rango de estabilidad y otra intermedia, se debe a que en el tratamiento del paciente crítico pediátrico es habitual recurrir a fármacos altamente concentrados para evitar la sobrecarga de volumen.

La preparación de las diluciones, así como la determinación del pH y la densidad, se realizó en la unidad de farmacotecnia del servicio de farmacia. La medición de la osmolalidad se llevó a cabo en el servicio de bioquímica clínica del mismo hospital.

La reconstitución y la dilución de los fármacos se realizaron siguiendo las indicaciones especificadas en su ficha técnica[11]. Siempre que fue posible, se utilizó agua para inyección (API) como agente reconstituyente, por presentar una osmolaridad de 0 mOsm/l. En cuanto al diluyente, en la mayoría de los casos se empleó suero salino fisiológico al 0,9% (SF 0,9%), por ser el vehículo de uso preferente en la UCIP. Los fármacos que no eran compatibles con SF 0,9% se diluyeron con suero glucosado al 5% (SG 5%).

Las diluciones elaboradas se caracterizaron en función del pH, la osmolaridad y el poder vesicante.

Determinación de la osmolaridad y el pH

La osmolaridad se define como el número de miliosmoles de soluto por litro de disolución, mientras que la osmolalidad se refiere al número de miliosmoles de soluto por kilogramo de disolvente. Ambos parámetros están relacionados mediante un factor de conversión basado en la densidad de la dilución[10]:

$$\text{Osmolaridad (mOsm/l)} = \text{osmolalidad (mOsm/kg)} \times \text{densidad de la dilución (g/ml)}.$$

La osmolalidad se midió utilizando el microsmómetro Osmo1® *(Advanced Instruments Inc.)* y los resultados, expresados como la media ± desviación estándar (DS) de 3 medidas diferentes, fueron utilizados para calcular la osmolaridad según la ecuación proporcionada.

La densidad se determinó utilizando los valores del peso y volumen de la solución mediante la siguiente fórmula:

Densidad = peso de la solución (g)/volumen de la solución (ml).

Para la determinación del peso de la solución, se utilizó la balanza analítica Mettler-Toledo, S.A.E.

El pH, que indica el grado de acidez o alcalinidad de una disolución en función de la concentración de hidrogeniones, se midió utilizando el pHmetro Basic 20 Crison® (Hach Lange Spain, S.L.U). Los resultados también se expresaron como la media ± DS de 3 medidas diferentes.

Cada dilución se preparó en un volumen final de 50 ml, de los cuales 30 µl se emplearon para medir la osmolalidad, 6 ml se utilizaron para determinar la densidad y el volumen restante para medir el pH.

Identificación del poder vesicante

Los agentes vesicantes son sustancias capaces de producir ampollas, desprendimiento de tejido o, incluso, necrosis cuando se extravasan hacia el tejido circundante. Por otro lado, los agentes irritantes provocan sensación de ardor, escozor o dolor como resultado de la irritación en la luz interna de la vena, con o sin presencia de signos externos inmediatos de inflamación. A pesar de estas distinciones, es importante tener en cuenta que el daño en el endotelio vascular puede llevar, a su vez, a procesos de flebitis, infiltración y extravasación[15]. Estos fenómenos son más frecuentes en pacientes pediátricos, ya que presentan un menor calibre venoso y mayor dificultad para la inmovilización[16,17].

Se considera que la gravedad de la extravasación es proporcional a la cantidad de fármaco extravasado; sin embargo, propiedades como el pH, la osmolaridad, el poder vasoactivo y la citotoxicidad también pueden influir en la capacidad vesicante[16,17]. Aunque la extravasación puede ocurrir a través de cualquier acceso vascular, es más probable que se produzca cuando se utiliza un CVP. Por este motivo, se recomienda utilizar un catéter venoso central (CVC) cuando se administra un fármaco con riesgo elevado de causar daño tisular[17].

La identificación de los fármacos según su capacidad vesicante se basó en la clasificación de Clark et al.[17]. La mayoría de los agentes vesicantes considerados en esta clasificación presentan valores extremos de pH (p. ej., aciclovir, fenobarbital, fenitoína), o tienen una osmolaridad elevada (p. ej., cloruro sódico ≥3%, soluciones glucosadas ≥12,5%). No obstante, existen otros fármacos que no presentan ninguna de estas propiedades y son considerados vesicantes por un mecanismo de citotoxicidad directa[15].

Selección del dispositivo de acceso vascular

La incidencia de flebitis aumenta si el pH y la osmolaridad difieren de los de la sangre (pH 7,35–7,45 y osmolaridad 285–310 mOsm/l)[9,10]. Con base en esta premisa, Manrique et al. establecieron una clasificación del riesgo de flebitis según las características de las diluciones estudiadas[18]:

- Riesgo elevado: osmolaridad >600 mOsm/l o pH < 4 o pH >9 o vesicante.
- Riesgo intermedio: osmolaridad 600–450 mOsm/l o pH 4–5 o pH 7,5–9 o no vesicante.
- Riesgo bajo: osmolaridad <450 mOsm/l o pH 5–7,5 o no vesicante.

La duración prevista del tratamiento también se considera un factor importante a la hora de elegir el DAV[19].

En general, las soluciones administradas mediante catéteres alojados en vasos de mayor calibre experimentan una tasa de flujo más elevada y una mayor dilución, produciendo menor irritación de la vena. De esta forma, se facilita la administración de soluciones hiperosmolares, con pH extremos, vesicantes y terapias prolongadas[10,20].

Resultados

Se realizaron análisis de 30 fármacos correspondientes a los siguientes grupos terapéuticos: antiinfecciosos (56%), antiepilépticos (13%), sedantes (7%), diuréticos (7%), antiinflamatorios y analgésicos (7%), y otros (10%). Para cada uno de los fármacos, se establecieron 2 concentraciones, a excepción de la rasburicasa, que se evaluó en una sola dilución y la ampicilina que se analizó en 3 diluciones. En total, se llevaron a cabo 60 diluciones diferentes.

De las 60 diluciones analizadas, 15 presentaron al menos un factor de riesgo elevado de producir flebitis, mientras que 21 diluciones mostraron algún factor de riesgo intermedio.

En relación con la osmolaridad, 5/60 diluciones correspondientes a 3 fármacos diferentes presentaron una osmolaridad >600 mOsm/l, mientras que 4/60 preparaciones correspondientes a 4 fármacos distintos mostraron una osmolaridad entre 600–450 mOsm/l.

Respecto al pH, 13/60 diluciones se caracterizaron por presentar valores de pH extremos. De estas, 8 diluciones correspondientes a 4 fármacos diferentes mostraron un pH > 9, mientras que 5 diluciones asociadas a 3 fármacos distintos presentaron un pH < 4. Además, 17/60 diluciones mostraron valores de pH situados entre 4 y 5 o entre 7,5 y 9. En concreto, 3 diluciones relacionadas con 3 fármacos presentaron un pH entre 4 y 5, y 14 diluciones, que involucraban a 9 fármacos, mostraron valores de pH entre 7,5 y 9.

De los 30 fármacos estudiados, únicamente 3 (10%) fueron considerados vesicantes de acuerdo con la clasificación de Clark et al.[17]: aciclovir, fenitoína y vancomicina. Estos fármacos, a las concentraciones estudiadas, también presentaron riesgo de causar flebitis con base en sus valores de pH y osmolaridad.

Para guiar la selección del DAV más adecuado, se utilizó el algoritmo propuesto por Manrique et al., que tiene en cuenta las propiedades del fármaco (osmolaridad, pH y poder vesicante), la duración estimada del tratamiento y el estado del capital venoso del paciente[18].

De acuerdo con este algoritmo, si el capital venoso del paciente se encuentra en mal estado o la dilución a administrar presenta, al menos, un factor de riesgo elevado de causar flebitis (> 600 mOsm/l, pH < 4 o > 9, o si el fármaco es un agente vesicante), se recomienda utilizar un acceso venoso central. El tipo de catéter empleado dependerá de la duración estimada del tratamiento:

- <1 mes: CVC no tunelizado o catéter central de inserción periférica (PICC)
- 1 mes - 1 año: PICC
- >1 año: CVC tunelizado o implantado

Por otro lado, si el paciente presenta un capital venoso en buen estado y la dilución no se considera de riesgo elevado, la selección del DAV se realizará atendiendo a los siguientes criterios:

- ***Osmolaridad < 450 mOsm/l y pH en rango de bajo riesgo (5–7,5) o intermedio (4–5 o 7,5–9):***
  - o <7 días: CVP
  - o 7 días - 1 mes: catéter de línea media (MC, del inglés *midline catheter*)
  - o >1 mes: CVC no tunelizado o PICC
- ***Osmolaridad entre 450–600 mOsm/l y pH entre 5 y 7,5:***
  - o <7 días: CVP
  - o 7 días - 1 mes: MC
  - o >1 mes: CVC no tunelizado o PICC
- ***Osmolaridad ≤ 600 mOsm/l y pH entre 4 y 5 o 7,5 y 9:***
  - o <7 días: MC
  - o 7 días - 1 mes: MC
  - o >1 mes: CVC no tunelizado o PICC

En la tabla 1 se recogen los fármacos y las características de las diluciones estudiadas, así como el DAV más adecuado en función de la duración del tratamiento.

Se identificaron 17 diluciones asociadas a 9 fármacos distintos que no deberían administrarse a través de un CVP, incluso en tratamientos

Tabla 1
Propiedades fisicoquímicas y poder vesicante de las diluciones estudiadas y dispositivo de acceso vascular más adecuado según la duración del tratamiento intravenoso

Fármaco	Reconstitución	Dilución	Osmolalidad (mOsm/kg)	Densidad g/ml	Osmolaridad (mOsm/l)	pH	Agente vesicante	DAV recomendado según la duración del tratamiento		
								< 7 días	7 días – < 1 mes	> 1 mes[a]
Aciclovir 250 mg (Accord Healthcare S.L.U.)	10 ml API	5 mg/ml SF 0,9% 7 mg/ml SF 0,9%	271 ± 1,53 261 ± 1,53	1,00 1,01	271 263	10,53 ± 0,08 10,57 ± 0,10	Si	CVC no tunelizado/ PICC	CVC no tunelizado/ PICC	PICC
Amikacina 500 mg 2 ml (Normon S.A.)	No requiere	5 mg/ml SF 0,9% 10 mg/ml SF 0,9%	293 ± 0,58 304 ± 2,89	1,00 1,1	293 334	6,67 ± 0,05 5,92 ± 0,09	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Ampicilina 500 mg (Normon S.A.)	4 ml API	30 mg/ml SF 0,9%	408 ± 0,58	1,01	412	9,00 ± 0,02	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
		50 mg/ml SF 0,9% 100 mg/ml SF 0,9%	469 ± 0,58 697 ± 4,58	1,02 1,00	479 697	9,05 ± 0,08 9,33 ± 0,03		CVC no tunelizado/ PICC	CVC no tunelizado/ PICC	PICC
Anfotericina B liposomal 50 mg (Gilead Sciences S.L.)	12 ml API	1 mg/ml SG5% 2 mg/ml SG5%	295 ± 1,73 294 ± 1,15	1,03 1,04	305 305	5,47 ± 0,06 5,43 ± 0,01	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Azitromicina 500 mg (Altan Pharmaceuticals S.A.)	4,8 ml API	1 mg/ml SF 0,9% 2 mg/ml SF 0,9%	309 ± 0,58 332 ± 0,58	1,00 1,00	310 333	6,43 ± 0,12 6,31 ± 0,06	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Canreonato potásico 200 mg (Pfizer S.L.)	2 ml API	0,4 mg/ml SF 0,9% 2 mg/ml SG 5%	284 ± 0,00 295 ± 2,52	1,00 1,00	284 295	8,72 ± 0,02 7,96 ± 0,05	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Cefazolina 1 g (Qilu Pharma Spain S.L.)	4 ml API	10 mg/ml SF 0,9% 20 mg/ml SF 0,9%	288 ± 1,73 310 ± 0,58	1,03 1,02	296 315	6,15 ± 0,12 5,34 ± 0,16	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Cefepima 1 g (Qilu Pharma Spain S.L.)	10 ml API	20 mg/ml SF 0,9% 40 mg/ml SF 0,9%	397 ± 0,58 479 ± 1,53	1,01 1,06	400 506	5,16 ± 0,18 4,94 ± 0,09	No	CVP MC	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Cefotaxima 1 g (Normon S.A.)	4 ml API	30 mg/ml SF 0,9% 60 mg/ml SF 0,9%	346 ± 2,65 435 ± 1,53	1,02 1,06	352 460	5,48 ± 0,03 5,63 ± 0,05	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Ceftazidima 1 g (Qilu Pharma Spain S.L.)	10 ml API	20 mg/ml SF 0,9% 40 mg/ml SF 0,9%	307 ± 1,15 321 ± 1,15	1,03 1,03	315 332	6,76 ± 0,04 6,59 ± 0,18	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Ceftriaxona 1 g (Qilu Pharma Spain S.L.)	10 ml API	20 mg/ml SF 0,9% 40 mg/ml SF 0,9%	307 ± 2,08 328 ± 1,00	1,03 1,02	316 335	6,27 ± 0,06 6,31 ± 0,04	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Clindamicina 600 mg 4 ml (Normon S.A.)	No requiere	6 mg/ml SF 0,9% 12 mg/ml SF 0,9%	295 ± 0,58 314 ± 1,73	1,03 1,03	302 323	6,57 ± 0,04 6,61 ± 0,05	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Clorpromazina 25 mg 5 ml (Sanofi Aventis S.A.)	No requiere	0,5 mg/ml SF 0,9% 1 mg/ml SF 0,9%	285 ± 1,53 284 ± 0,58	1,00 1,00	285 283	5,59 ± 0,03 5,90 ± 0,03	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Dexketoprofeno 50 mg 2 ml (Menarini)	No requiere	1 mg/ml SF 0,9%	375 ± 1,53	1,00	375	7,48 ± 0,19	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
		2 mg/ml SF 0,9%	461 ± 1,73	1,00	461	7,71 ± 0,01		MC	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Diazepam 10 mg 2 ml (Alloga Logística España S.L.U)	No requiere	0,2 mg/ml SF 0,9% 0,4 mg/ml SF 0,9%	632 ± 2,08 985 ± 2,65	1,00 1,01	633 998	5,43 ± 0,04 5,47 ± 0,02	No	CVC no tunelizado/ PICC	CVC no tunelizado/ PICC	PICC
Fenitoína 100 mg 2 ml (Altan Pharmaceuticals S.A.)	No requiere	3 mg/ml SF 0,9% 6 mg/ml SF 0,9%	1048 ± 2,31 1344 ± 6,51	1,02 1,00	1.069 1.344	10,31 ± 0,02 10,25 ± 0,03	Sí	CVC no tunelizado/ PICC	CVC no tunelizado/ PICC	PICC
Furosemida 20 mg 2 ml (Sanofi Aventis S.A.)	No requiere	5 mg/ml SF 0,9% 10 mg/ml SF 0,9%	286 ± 2,00 283 ± 1,53	1,02 1,02	291 288	8,42 ± 0,12 8,90 ± 0,04	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Gentamicina 80 mg 2 ml (Normon S.A.)	No requiere	5 mg/ml SF 0,9% 10 mg/ml SF 0,9%	263 ± 0,58 250 ± 1,15	1,00 1,00	264 248	3,63 ± 0,09 3,86 ± 0,13	No	CVC no tunelizado/ PICC	CVC no tunelizado/ PICC	PICC
Lacosamida 10 mg/ml (UCB Pharma S.A.)	No requiere	5 mg/ml SF 0,9% 10 mg/ml SF 0,9%	286 ± 2,08 288 ± 0,58	1,01 1,00	288 288	5,36 ± 0,11 4,80 ± 0,10	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Levetiracetam 100 mg/ml (Aurovitas Spain S.A.U.)	No requiere	2 mg/ml SF 0,9% 5 mg/ml SF 0,9%	295 ± 1,00 315 ± 2,65	1,01 1,01	297 317	5,61 ± 0,15 5,77 ± 0,12	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Meropenem 1 g (Aurovitas Spain S.A.U.)	20 ml API	25 mg/ml SF 0,9% 50 mg/ml SF 0,9%	300 ± 0,57 315 ± 1,15	1,00 1,01	300 318	8,13 ± 0,06 8,08 ± 0,06	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Metamizol 2 g 5 ml (Normon S.A.)	No requiere	20 mg/ml SF 0,9% 40 mg/ml SF 0,9%	362 ± 1,00 439 ± 1,00	1,00 1,02	362 449	7,26 ± 0,26 7,56 ± 0,10	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PIC
Midazolam 50 mg 10 ml (Normon S.A.)	No requiere	2,5 mg/ml SF 0,9% 5 mg/ml SF 0,9%	259 ± 2,08 235 ± 0,58	1,02 1,00	263 235	3,40 ± 0,08 3,27 ± 0,12	No	CVC no tunelizado/ PICC	CVC no tunelizado/ PICC	PICC
Pantoprazol 40 mg	10 ml API	0,8 mg/ml SF 0,9%	289 ± 3,51	1,00	289	9,31 ± 0,11	No	CVC no	CVC no	PICC

Tabla 1 (*Continuación*)

Fármaco	Reconstitución	Dilución	Osmolalidad (mOsm/kg)	Densidad g/ml	Osmolaridad (mOsm/l)	pH	Agente vesicante	DAV recomendado según la duración del tratamiento		
								< 7 días	7 días – < 1 mes	> 1 mes[a]
(Normon S.A.)		4 mg/ml SF 0,9%	308 ± 1,15	1,01	311	9,99 ± 0,08		tunelizado/ PICC	tunelizado/ PICC	
Piperacilina/ Tazobactam 2/ 0,25 g (Augia Pharma)	10 ml API	20 mg/ml SF 0,9%	332 ± 0,58	1,02	340	5,72 ± 0,20	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
		80 mg/ml SF 0,9%	456 ± 0,58	1,01	462	5,58 ± 0,02				
Rasburicasa 1,5 mg (Sanofi Aventis S.A.)	1 ml de disolvente	0,2 mg/ml SF 0,9%	283 ± 1,53	1,00	284	8,24 ± 0,01	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
Sulfametoxazol/ Trimetoprim 800/ 160 mg (Admitall S.A.)	5 ml (trimetoprim)	Dilución 1:30 SG 5%	423 ± 4,73	1,00	423	8,57 ± 0,09	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
		Dilución 1:50 SF 0,9%	365 ± 1,53	1,01	369	8,84 ± 0,02				
Valproico 400 mg (Altan Pharmaceuticals S.A.)	4 ml API	1 mg/ml SF 0,9%	284 ± 2,08	1,00	285	8,37 ± 0,06	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
		2 mg/ml SF 0,9%	283 ± 0,58	1,00	283	8,12 ± 0,25				
Vancomicina 1 g (Reig Jofré S.A.)	20 ml API	2,5 mg/ml SF 0,9%	268 ± 0,58	1,03	277	4,15 ± 0,06	Sí	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
		5 mg/ml SF 0,9%	257 ± 0,58	1,02	263	3,96 ± 0,03		CVC no tunelizado/ PICC	CVC no tunelizado/ PICC	PICC
Voriconazol 200 mg (Teva Pharma)	10 ml API	5 mg/ml SF 0,9%	208 ± 1,00	1,02	211	6,31 ± 0,06	No	CVP	MC	CVC no tunelizado/ PICC
		10 mg/ml SF 0,9%	129 ± 0,58	1,02	132	6,60 ± 0,11				

API: agua para inyectables**;** CVC: catéter venoso central; CVP: catéter venoso periférico; DAV: dispositivo de acceso vascular; MC: catéter de línea media (del inglés, *midline catheter*); PICC: catéter central de inserción periférica; SF 0,9%: suero fisiológico al 0,9%; SG 5%: suero glucosado al 5%.
Si el capital venoso del paciente se encuentra en mal estado, la selección del DAV se realizará según lo establecido para las diluciones que presentan al menos un factor de riesgo elevado de causar flebitis.
[a] Si la duración del tratamiento es > 1 año, las soluciones que presentan riesgo alto de causar flebitis (osmolaridad > 600 mOsm/l; pH < 4 o > 9; agente vesicante) se administrarán a través de un CVC tunelizado o implantado.

de corta duración. De estas diluciones, 15 presentaron un riesgo elevado de producir flebitis y 2, un riesgo intermedio.

Discusión

Según la evidencia disponible, el presente estudio es el primero en analizar las propiedades fisicoquímicas de las diluciones de los fármacos administrados por vía intravenosa en el paciente crítico pediátrico.

Si bien estudios previos han abordado la caracterización de las diluciones de fármacos administrados por vía intravenosa[18,21], se han encontrado diferencias notables en la selección de fármacos, concentraciones y vehículos utilizados en cada uno de ellos. Respecto al reconstituyente, en nuestro estudio se empleó API, mientras que Ballesteros-Peña et al. utilizaron SF 0,9%, y en el estudio de Manrique et al. no se especifica esta información. Estas discrepancias pueden influir en las propiedades fisicoquímicas de las diluciones, lo que dificulta la posibilidad de extrapolar los resultados obtenidos entre los diferentes estudios.

Reconstitución

La reconstitución se realizó con API en la mayoría de los casos, por ser un diluyente hipotónico (0 mOsm/l). Si en lugar de API se utilizara otro suero compatible, habría que extrapolar la osmolaridad aportada (SF 0,9%: 280 mOsm/l; SG 5%: 289 mOsm/l) al valor obtenido[21].

Dilución

Respecto al diluyente empleado, en la mayoría de los casos se utilizó SF 0,9% por ser el vehículo de uso preferente en UCIP. En caso de utilizar un diluyente distinto al SF 0,9%, no sería adecuado extrapolar el valor de la osmolaridad aportada. Esto se debe al comportamiento no ideal de las soluciones, motivo por el que se producen fenómenos de solvatación e interacciones iónicas[22]. El estudio de Manrique el al. puso de manifiesto que las soluciones elaboradas con SG 5% presentaban una osmolaridad ligeramente superior a las preparadas con SF 0,9%, mientras que las diferencias en el pH eran mínimas[18]. Una de las estrategias propuestas para reducir la carga osmótica de las soluciones hiperosmolares es emplear cloruro sódico al 0,45% (137 mOsm/l)[21] como diluyente, siempre que sea compatible con el fármaco a administrar[10,18].

Concentración

La osmolaridad, definida como el número de partículas osmóticamente activas por litro de disolución, se considera una medida de concentración. Con base en esto, se podría suponer que las soluciones más concentradas presentan una osmolaridad mayor. Sin embargo, esto no siempre se cumple, ya que no existe una relación lineal entre la concentración y la osmolaridad[22]. Por ejemplo, la solución de voriconazol a 5 mg/ml presenta una osmolaridad de 211 mOsm/l, mientras que la dilución de voriconazol a 10 mg/ml tiene una osmolaridad de 132 mOsm/l. Considerando que la solución más concentrada contiene mayor cantidad de fármaco, pero menor volumen de diluyente, podemos suponer que el diluyente contribuye en mayor medida a la osmolaridad que el propio fármaco, en este caso.

Para fármacos como la ampicilina, el dexketoprofeno y la piperacilina/tazobactam, el incremento de la concentración resultó en un aumento de la osmolaridad, lo que implicó un cambio en la clasificación de riesgo de flebitis.

A pesar de las mínimas diferencias de pH entre las distintas diluciones de un mismo fármaco, el aumento de la concentración conllevó modificaciones en la clasificación de riesgo de flebitis, ya sea por aumento o disminución de su pH. Esto se observó para el dexketoprofeno, el metamizol, la lacosamida y la vancomicina.

Densidad

Aunque la clasificación del riesgo de flebitis se basa en los valores de osmolaridad, dado que las diluciones analizadas tienen una densidad de alrededor de 1 g/ml, los términos «osmolalidad» y «osmolaridad» se pueden considerar intercambiables.

Marca comercial

Para la realización de este estudio se ha tenido en cuenta el laboratorio fabricante de cada medicamento, ya que las propiedades fisicoquímicas pueden variar en función de los excipientes empleados en su formulación. En el estudio de Manrique et al. se observaron ligeras variaciones en el pH y la osmolaridad según la marca comercial utilizada. Sin embargo, esas diferencias no implicaron un cambio en la clasificación de riesgo de flebitis[18].

Poder vesicante

Respecto a los fármacos considerados vesicantes, la vancomicina se ha relacionado con una mayor tasa de complicaciones en comparación con otros antibióticos que presentan pH ácido[7]. Esto demuestra que un pH extremo por sí solo no es responsable de causar daño en el endotelio.

Medidas para reducir el daño endotelial

Además de las propiedades fisicoquímicas y el poder vesicante, existen otros factores relacionados con los fármacos que pueden influir en la capacidad de producir daño endotelial.

- Forma de administración: la administración de fármacos mediante infusión intermitente parece reducir la irritación venosa y la tasa de flebitis en comparación con la administración en infusión continua. Con base en esto, se puede afirmar que la toxicidad local no solo es concentración-dependiente sino también tiempo-dependiente[23].
- Velocidad de administración: reducir la velocidad de administración e incrementar el volumen de la solución se han considerado estrategias útiles para minimizar el daño endotelial[7]. Sin embargo, esto no siempre es factible debido a la restricción de fluidos y a las situaciones de urgencia de tratamiento[7], como ocurre en el entorno de la UCIP. Otros estudios han puesto de manifiesto que aumentar la velocidad de infusión de soluciones irritantes reduce el riesgo de flebitis[10,24].

Este estudio presenta ciertas limitaciones que deben considerarse al interpretar los hallazgos obtenidos. En primer lugar, los resultados se basan en el contexto específico de la UCIP del hospital donde se llevó a cabo, por lo que pueden no ser generalizables a otros entornos clínicos con diferentes protocolos de preparación y administración de las diluciones intravenosas. Además, el algoritmo de selección del DAV de Manrique et al. establece diferentes periodos de duración del tratamiento. Con base en esto, se ha considerado que las terapias con una duración inferior a 7 días siguen las mismas recomendaciones que aquellas con una duración menor a un mes, lo que podría condicionar la toma de decisiones en determinados escenarios clínicos.

Por otro lado, además de las propiedades fisicoquímicas de las diluciones, existen otros factores que deben valorarse para la selección del DAV y que no se han abordado en este estudio. Entre ellos, la edad, las comorbilidades y la situación clínica del paciente, además de las habilidades del personal, el lugar de inserción del catéter y la administración concomitante de varios fármacos por vía intravenosa[25].

En conclusión, la estandarización y caracterización de las diluciones administradas por vía intravenosa en el paciente crítico pediátrico permite guiar la selección del DAV más apropiado. Dado que un 25% de las diluciones presentan un riesgo elevado de producir flebitis y un 35% se consideran de riesgo intermedio, una adecuada elección del DAV contribuirá a minimizar el daño endotelial y preservar el capital venoso, optimizando la seguridad y eficacia del tratamiento.

Aportación a la literatura científica

Estandarizar y caracterizar las diluciones de los fármacos administrados por vía intravenosa de forma frecuente en el paciente crítico pediátrico facilitará la toma de decisiones sobre la selección del dispositivo de acceso vascular más adecuado, minimizando el riesgo de complicaciones asociadas.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Laura Torralba-Fernández: Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Marta García-Palomo:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Miguel López de Abechuco-Ruíz:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Natalia Ramos-Sánchez:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Clara Jiménez-Méndez:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Rocío Prieto-Galindo:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **María Carmen Lorenzo-Lozano:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Pablo Aguado-Barroso:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization.

Bibliografía

1. Suliman M, Saleh W, Al-Shiekh H, Taan W, AlBashtawy M. The incidence of peripheral intravenous catheter phlebitis and risk factors among pediatric patients. J Pediatr Nurs. 2020;50:89–93. doi:10.1016/j.pedn.2019.11.006.
2. Indarwati F, Mathew S, Munday J, Keogh S. Incidence of peripheral intravenous catheter failure and complications in paediatric patients: systematic review and meta analysis. Int J Nurs Stud. 2020;102:103488. doi:10.1016/j.ijnurstu.2019.103488.
3. Webster J, Osborne S, Rickard CM, New K. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2015(8):CD007798. doi:10.1002/14651858.CD007798.pub4.
4. Vinograd AM, Zorc JJ, Dean AJ, Abbadessa MKF, Chen AE. First-attempt success, longevity, and complication rates of ultrasound-guided peripheral intravenous catheters in children. Pediatr Emerg Care. 2018;34(6):376–80. doi:10.1097/PEC.0000000000001063.
5. Bitencourt ES, Leal CN, Boostel R, Mazza V, Felix JVC, Pedrolo E. Prevalence of phlebitis related to the use of peripheral intravenous devices in children. Cogitare Enferm. 2018;23(1):e49361. doi:10.5380/ce.v23i1.49361.
6. Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, et al. Infusion therapy standards of practice. J Infus Nurs. 2021;44(1S):S1–224. doi:10.1097/NAN.0000000000000396.
7. Larsen EN, Marsh N, Mihala G, King M, Zunk M, Ullman AJ, et al. Intravenous antimicrobial administration through peripheral venous catheters–establishing risk profiles from an analysis of 5252 devices. Int J Antimicrob Agents. 2022;59(4):106552. doi:10.1016/j.ijantimicag.2022.106552.
8. Özalp Gerçeker G, Kahraman A, Yardimci F, Bilsin E, Binay Ş, Çevik Özdemir HN, et al. Infiltration and extravasation in pediatric patients: a prevalence study in a children's hospital. J Vasc Access. 2018;19(3):266–71. doi:10.1177/1129729817747532.

9. Suárez Mier B, Martínez Ortega C. Prevención de complicaciones relacionadas con accesos vasculares de inserción periférica. Programa flebitis zero [Monografía en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019. [consultado 02 Dic 2024]. Disponible en: https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/programa_flebitis_zero.pdf.
10. Stranz M, Kastango ES. A review of pH and osmolarity. Int J Pharm Compd. 2002;6(3):216–20.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA. [consultado 08 Dic 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html.
12. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases. Medicamentos vía parenteral. [consultado 10 Dic 2024]. Disponible en: https://play.google.com/store/apps/details?id=com.gospace.parenteral.
13. Phelps SJ, Hak BH, Crill CM. Pediatric injectable drugs (The Teddy Bear Book) 8th ed. American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
14. UpToDate. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole): drug information [Base de datos en Internet]. Waltham, MA: UpToDate. [consultado 10 Dic 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/trimethoprim-sulfamethoxazole-co-trimoxazole-drug-information.
15. Gorski LA, Stranz M, Cook LS, Joseph JM, Kokotis K, Sabatino-Holmes P, et al. Development of an evidence-based list of noncytotoxic vesicant medications and solutions. J Infus Nurs. 2017;40(1):26–40. doi:10.1097/NAN.0000000000000202.
16. Paquette V, McGloin R, Northway T, Dezorzi P, Singh A, Carr R. Describing intravenous extravasation in children (DIVE Study). Can J Hosp Pharm. 2011;64(5):340–5. doi:10.4212/cjhp.v64i5.1069.
17. Clark E, Giambra BK, Hingl J, Doellman D, Tofani B, Johnson N. Reducing risk of harm from extravasation: a 3-tiered evidence-based list of pediatric peripheral intravenous infusates. J Infus Nurs. 2013;36(1):37–45. doi:10.1097/NAN.0b013e3182798844.
18. 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(1):39–64. doi:10.1007/s40268-020-00329-w. [Erratum in: Drugs R D. 2021;21(2):239-265. doi:10.1007/s40268-021-00347-2].
19. Consejo de Enfermería de la Comunidad Valencia (CECOVA). Documento de consenso-INCATIV pediátrico [Monografía en Internet]. Valencia: Ediciones CECOVA; 2023. [consultado 12 Dic 2024]. Disponible en: https://incativ.org/wp-content/uploads/2023/08/DOCUMENTO-INCATIV-PEDIATRICO-2023.pdf.
20. Asociación Profesional de Enfermeras de Ontario (RNAO). Guía de buenas prácticas: acceso vascular 2a ed [Monografía en Internet]. Toronto: RNAO; 2021. [consultado 13 Dic 2024]. Disponible en: https://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/bpg/translations/AccesoVascular_2021.pdf.
21. Ballesteros-Peña S, Fernández-Aedo I, Vallejo-De la Hoz G, Tønnesen J, Miguelez C. Identificación de medicamentos intravenosos potencialmente irritantes. Enferm Intensiva. 2022;33(3):132–40. doi:10.1016/j.enfi.2021.05.003.
22. Deardorff DL. Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. Am J Hosp Pharm. 1980;37(4):504–9.
23. Drouet M, Chai F, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Décaudin B, et al. Influence of vancomycin infusion methods on endothelial cell toxicity. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(2):930–4. doi:10.1128/AAC.03694-14.
24. Kuwahara T, Asanami S, Kawauchi Y, Kubo S. Experimental infusion phlebitis: tolerance pH of peripheral vein. J Toxicol Sci. 1999;24(2):113–21. doi:10.2131/jts.24.113.
25. Ullman AJ, Bernstein SJ, Brown E, Aiyagari R, Doellman D, Faustino EVS, et al. The Michigan appropriateness guide for intravenous catheters in pediatrics: miniMAGIC. Pediatrics. 2020 Jun;145(Suppl 3):S269–84. doi:10.1542/peds.2019-3474I.