

ESTUDIO DE INFUSORES ELASTOMERICOS UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA

Francisco Mendoza-Otero, Olga García Molina, M^a Ángeles Fernández de Palencia Espinosa¹.

Sección coordinada por la Vocalía Nacional de Farmacéuticos de Hospitales

Las bombas elastoméricas o infusores son productos sanitarios clasificados por la Comisión Europea dentro de la clase IIb. La ficha de los diferentes fabricantes destaca la precisión de la liberación del medicamento por el elastómero. Sin embargo, es habitual que el personal de Enfermería de nuestro hospital retire el infusor a los pacientes, una vez pasadas las 48 horas de infusión, con volúmenes que superan ampliamente los 3 mL de capacidad residual declarada por el fabricante. Por ello, los objetivos de este estudio son determinar el volumen remanente en el infusor tras 48 horas de infusión y el grado de fiabilidad de la velocidad de flujo declarada por el fabricante. Para llevar a cabo este experimento se empleó cinco infusores con velocidad nominal de infusión de 5 mL/h y se cronometró el tiempo de infusión. La media de los volúmenes remanentes tras 48 h. fue de $41 \pm 2,8$ mL. La velocidad de infusión media fue de 4,3 mL/h. Estos resultados indican que podríamos infradosificar a los pacientes. Son necesarios estudios con muestras más amplias y llevados a cabo en condiciones de uso habitual con pacientes.

1. **INTRODUCCIÓN**

El desarrollo de los sistemas de infusión elastoméricos, o infusores, ha supuesto un importante avance para la administración, tanto ambulatoria/domiciliaria como hospitalaria, de fármacos en determinadas situaciones clínicas de una manera continua, segura y sencilla. El mantenimiento de valores plasmáticos de fármacos estables permite un mayor control de la enfermedad y de sus síntomas acompañantes, y supone una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, los infusores elastoméricos son una alternativa eficaz para la administración de tratamientos en pacientes oncológicos, con procesos terminales o con dolor agudo y/o crónico¹.

DESCRIPCIÓN DEL INFUSOR ELASTOMÉRICO

Las bombas elastoméricas o infusores son productos sanitarios clasificados por la Comisión Europea en *Guidelines relating to the application of the Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices*² dentro de la **clase IIb**. Esta clasificación se basa en la Regla 11 de esta guía, que engloba aquellos dispositivos empleados para administrar medicamentos y otras sustancias al organismo.

Estos productos sanitarios ejercen su acción sin necesidad de baterías o conexión eléctrica. Su funcionamiento se basa en la propiedad elastomérica del balón para liberar la solución de medicamento a un flujo constante a lo largo de una línea de infusión.

Las bombas elastoméricas son dispositivos ligeros, con un recipiente de plástico transparente, en cuyo interior se encuentra un globo o depósito elastomérico, en el que se introduce la medicación que se va a infundir. El depósito distendido debe ejercer una presión constante y expulsar el contenido a través de un filtro de partículas y un reductor de flujo. Los distintos tipos de infusores varían en función de la capacidad del elastómero y de la velocidad de infusión de la solución contenida.

¹ Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia. Autor para correspondencia: Francisco Mendoza Otero, franmendoza256@gmail.com

En la figura 1 exponemos un sistema tipo que incluye los elementos básicos presentes en la práctica totalidad de los dispositivos de infusión continua disponibles. De este modo, los elementos básicos de un infusor son^{3,4} una **válvula unidireccional** de llenado del infusor, que cuenta con una conexión tipo *luer-lock* a través de la cual se introduce la solución; un **reservorio**, en el que se almacena el medicamento que se va a infundir; un **tubo de conexión**, que conecta con el catéter del paciente; un **restricor de flujo**, que es un capilar calibrado para mantener el caudal nominal; una **carcasa externa**, que protege el reservorio elastomérico y permite controlar su vaciado mediante visualización directa; **filtros**, habitualmente uno hidrofílico de 1,2 μm en la línea de infusión y otro de carácter hidrófobo de 0,02 μm .



Figura 1. Elementos básicos de un infusor elastómero (adaptado de ^{3,4}).

FUNDAMENTO FÍSICO

Las bombas elastoméricas se basan⁴ en la **Ley de Hagen-Poiseuille**, según la cual el flujo Φ depende directamente del gradiente de presión ΔP , del radio elevado a la 4ª potencia (r^4) de la luz del equipo de infusión y de una constante K que depende, a su vez, de la temperatura. Asimismo, el flujo de infusión está inversamente relacionado con la viscosidad del fluido η y con la longitud λ del sistema de infusión. De este modo,

$$\Phi = \frac{\Delta P \cdot r^4}{\eta \cdot \lambda} \cdot K(T^\circ)$$

Ley de Hagen-Poiseuille

APLICACIONES

Los sistemas de infusión continua de fármacos son útiles en diversas situaciones^{1,3,5,6,7,8,9}:

– **Pacientes oncológicos:** administración de tratamiento analgésico y quimioterápico. La administración en perfusión continua de los fármacos quimioterápicos da lugar a un incremento en su eficacia antitumoral al actuar de manera constante sobre las células en fase de replicación.

Dado que estos fármacos suelen tener un estrecho margen terapéutico, la infusión continua permite evitar la aparición de picos en la concentración plasmática del fármaco, con lo que se

permite al oncólogo la prescripción de dosis altas de medicamento con menor toxicidad para el paciente.

Los esquemas de tratamiento quimioterápico en los que se suele hacer uso de estos dispositivos son los denominados FOLFOX4, FOLFOX6 y FOLFIRI. Tienen en común que incluyen la infusión en régimen ambulatorio de 5-Fluorouracilo durante un período de 48 horas.

- Pacientes en cuidados paliativos:** en este ámbito es en el que se dispone de una experiencia más amplia en el uso de infusores por vía subcutánea, especialmente en atención domiciliaria. Los infusores permiten el control eficaz de los múltiples síntomas que pueden presentar los pacientes en fase terminal.
- **En la terapia del dolor:** la infusión continua de analgésicos mejora el control del dolor respecto a la administración en pauta fija o a demanda del paciente, precisándose en estos casos menos dosis de analgésicos. Esto es debido a que la infusión continua da lugar a concentraciones plasmáticas en el estado estacionario elevadas, lo que redundaría en un mayor efecto analgésico. Además, la aparición de infusores con función de administración de bolo en casos de dolor irruptivo (analgesia controlada por paciente, *patient controlled analgesia*, PCA) ha supuesto un notable avance en el tratamiento del dolor de pacientes a nivel domiciliario.
- Pacientes con terapia antiinfecciosa:** cuando se precisa la administración continuada de antibioterapia parenteral puede emplearse un infusor conectado a una vía venosa. Un claro ejemplo de esta indicación es la administración de antibióticos antipseudomónicos en pacientes diagnosticados de fibrosis quística.

PROBLEMÁTICA

La ficha de los diferentes fabricantes destaca la precisión de la liberación del medicamento por el elastómero. Suelen tolerarse márgenes de variabilidad del 10% para bombas elastoméricas de entre 60 y 100 mL de capacidad, mientras que para los dispositivos con reservorio de 250 mL esta cifra se eleva al 15%.

Sin embargo, es habitual que el personal de Enfermería del Hospital de Día de nuestros hospitales retire el infusor a los pacientes, una vez pasadas las 48 horas de infusión, con volúmenes que superan ampliamente los 3 mL de capacidad residual declarada por el fabricante.

Por ello, los objetivos de este estudio son determinar el volumen remanente en el infusor tras 48 horas de infusión y el grado de fiabilidad de la velocidad de flujo declarada por el fabricante.

2. MATERIAL

El modelo de infusor empleado en este trabajo ha sido una bomba elastomérica de silicona Accufuser® (lote: CELCN26) fabricada por Woo Young Medical Co., LTD. Este infusor tiene una capacidad de reservorio de 300 mL.

El balón del reservorio está compuesto por silicona de grado médico, transparente, inerte químicamente y libre de látex. El contenedor rígido externo está fabricado con policarbonato transparente. La línea de infusión es de PVC-TOTM, mientras que el capilar limitador del flujo es de vidrio.

La velocidad de infusión declarada es de 5 mL/h, el volumen residual del sistema (incluyendo el reservorio y línea de infusión con puerto de llenado y filtro de 1,2 µm) es inferior a 3 mL.

Este dispositivo está calibrado para liberar su contenido a la velocidad declarada cuando la temperatura en el catéter distal es de 32°C. Esta velocidad se incrementa en un 1% por cada

elevación de 0,5°C en la temperatura. La presión nominal declarada que ejerce el elastómero es de 280 mmHg.

Para el llenado del infusor en nuestro trabajo se inyectó cloruro sódico (NaCl) al 0,9% (Baxter, 12118E7U) mediante jeringa Ivac® de 60±1mL. Para la medición volumétrica se emplearon probetas Nahita® con capacidad para 100±1mL.

Por último, reseñar que la temperatura en la sala durante la ejecución del experimento fue de 24±2°C.

3. MÉTODO

Para llevar a cabo este experimento, se inyectaron 250 mL de NaCl 0,9% en cinco infusores, pinzando sus sistemas de salida hasta el inicio del cronometraje.

Una vez llenos, se procedió a fijar los sistemas en los extremos de las probetas. Con el fin de minimizar las posibles pérdidas por evaporación, se taparon dichos extremos con papel de aluminio. Una vez listo el montaje se despinzó los sistemas y se empezó a contabilizar el tiempo de infusión.

Tras observación directa de las probetas en superficie plana, se anotaron los volúmenes infundidos a diferentes tiempos de medida.

Para expresar el grado de incertidumbre de las medidas presentadas en los resultados se hizo uso de los parámetros¹⁰:

- ***Incertidumbre estándar combinada***, que describe la incertidumbre del resultado de una medida cuando dicho resultado se obtiene a partir de los valores de otras magnitudes. Se calcula a partir de las incertidumbres estándar de dichas magnitudes, aplicando la *ley de propagación de errores aleatorios*. Se expresa por $u_c(y)$.

En nuestro trabajo, las fuentes de incertidumbre se encuentran en el llenado de los infusores (incertidumbre de la jeringa de 50 mL: ± 1 mL) y en la medición del volumen infundido (incertidumbre de la probeta de 100 mL: ± 1 mL). De este modo:

$$u_c(y) = \sqrt{u(\text{jeringa})^2 + u(\text{probeta})^2}$$

$$u_c(y) = 1,41 \text{ mL}$$

- ***Incertidumbre expandida***, que es la magnitud que define un intervalo alrededor del resultado en el que puede esperarse que se incluya una fracción elevada de la distribución de valores que pueden atribuirse razonablemente a la medida. Se obtiene mediante la expresión

$$U = k u_c(y)$$

donde k es un factor de cobertura o seguridad que adopta, generalmente, valores iguales a 2 o 3 (para unos niveles de confianza de aproximadamente el 95% y el 99%, respectivamente).

Así, tras aplicar esta fórmula, se obtiene una *incertidumbre expandida* para las medidas llevadas a cabo en este trabajo de:

$$U = 2,82 \text{ mL} \quad (95\% \text{ de nivel de confianza})$$

El manejo estadístico de los datos obtenidos en este estudio se llevó a cabo mediante el uso de la aplicación informática Microsoft Office Excel 2007®.

4. RESULTADOS

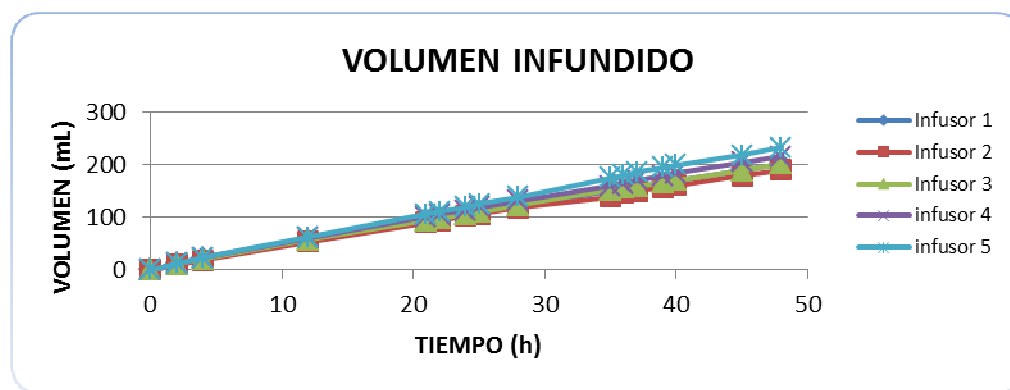
Los resultados en mL para las mediciones obtenidas para cada infusor a los diferentes tiempos de muestreo se muestran en la tabla 1.

TIEMPO (horas)	1	2	3	4	5	MEDIA	DE	CV(%)
2	12	10	11	13	12	11,60	1,14	9,83
4	22	19	21	23	23	21,67	1,67	7,75
12	58	54	57	61	63	58,33	3,51	5,98
21	96	90	94	101	106	97,33	6,23	6,39
22	100	94	98	106	111	101,87	6,72	6,60
24	108	102	106	114	120	110,00	7,07	6,43
25	113	106	110	119	125	114,60	7,50	6,54
28	121	118	123	132	139	126,67	8,68	6,85
35	151	139	152	160	175	155,43	13,28	8,54
36	155	147	156	165	180	166,67	12,58	7,83
37	159	150	159	171	186	165,03	13,91	8,43
39	166	157	167	179	195	172,83	14,67	8,49
40	170	161	170	184	200	177,04	15,26	8,62
45	190	179	189	204	218	196,01	15,18	7,75
48	202	190	202	216	233	208,60	16,46	7,89

Tabla 1. Volumen infundido (mL) a diferentes tiempos de muestreo.

DE: Desviación Estándar; CV: Coeficiente de Variación

La gráfica 1 muestra la relación del volumen medido para cada uno de los infusores con respecto al tiempo. En ella podemos apreciar cómo se superponen, casi por completo, las líneas pertenecientes a los infusores 1 y 3. Sin embargo, los infusores 2, 4 y 5 tuvieron un comportamiento claramente diferenciado, sobre todo a partir de las 30 horas de infusión.



Gráfica 1. Relación Volumen infundido/tiempo para los cinco infusores

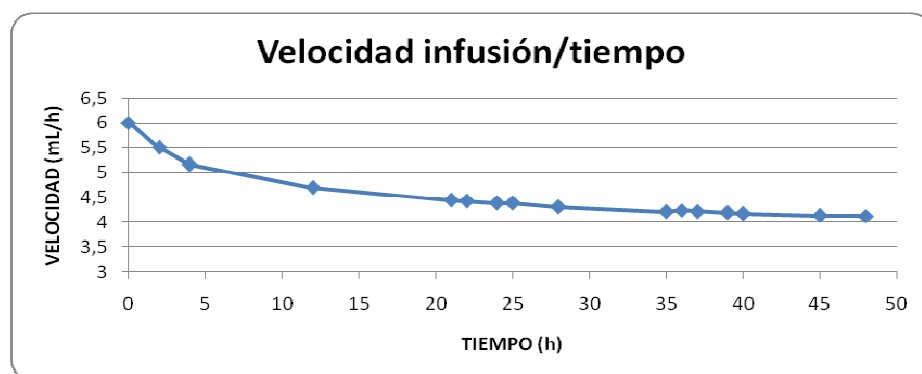
La tabla 2 muestra los datos obtenidos en cuanto a la velocidad de infusión (mL/h) se refiere. Como podemos apreciar, la velocidad no se mantiene constante durante todo el período de infusión. Este hecho se aprecia con mayor claridad en la gráfica 2.

TIEMPO (horas)	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V _m	DE	CV(%)
2	6,00	5,00	5,50	6,50	6,00	5,80	0,50	9,83
4	5,50	4,75	5,25	5,75	5,75	5,40	0,38	7,75
12	4,83	4,50	4,75	5,08	5,25	4,88	0,17	5,98

21	4,57	4,29	4,48	4,81	5,05	4,69	0,15	6,39
22	4,54	4,27	4,45	4,82	5,04	4,63	0,139	6,60
24	4,50	4,25	4,42	4,75	5,00	4,58	0,13	6,43
25	4,52	4,24	4,40	4,76	5,00	4,58	0,14	6,55
28	4,32	4,21	4,39	4,71	4,97	4,52	0,09	6,85
35	4,31	3,97	4,34	4,57	5,00	4,44	0,21	8,54
36	4,31	4,08	4,33	4,58	5,00	4,46	0,14	7,83
37	4,30	4,05	4,30	4,62	5,03	4,46	0,14	8,43
39	4,26	4,03	4,28	4,59	5,00	4,43	0,14	8,49
40	4,25	4,02	4,25	4,60	5,00	4,42	0,13	8,62
45	4,22	3,98	4,02	4,53	4,84	4,36	0,13	7,75
48	4,21	3,96	4,21	4,50	4,85	4,34	0,14	7,89

Tabla 2. Velocidad de infusión (mL/h) a diferentes tiempos de muestreo.

Vm: media de los infusores; DE: Desviación Estándar; CV: Coeficiente de Variación



Grafica 2. Evolución de la Velocidad de infusión (mL/h) con respecto al tiempo.

Por último, es de reseñar que la media de los volúmenes remanentes en los infusores estudiados tras 48 h. de observación es de $41 \pm 2,8$ mL. En la tabla 3 se muestran los datos obtenidos tras la finalización del experimento, es decir, a tiempo igual a 48 horas. Asimismo, en dicha tabla se incluyen los datos de velocidad de infusión, resultando una velocidad de infusión media de 4,35 mL/h.

	1	2	3	4	5	MEDIA	DE	CV
V remanente	48	60	48	34	17	41,4	16,46	39,75
Velocidad	4,21	3,96	4,21	4,50	4,85	4,35	0,34	7,83

Tabla 3. Volumen remanente (mL) en los infusores y Velocidad media de flujo (mL/h). DE: Desviación Estándar; CV: Coeficiente de Variación (%).

5. DISCUSIÓN

Para homologar este producto sanitario, el laboratorio fabricante empleó una solución glucosada al 5% (G5%)⁴. Sin embargo, para llevar a cabo este trabajo experimental se ha empleado CNa 0,9% debido a que en la práctica habitual de nuestros hospitales se emplea esta solución para la administración de 5-Fluorouracilo según los esquemas quimioterápicos FOLFOX4, FOLFOX6 y FOLFIRI⁶⁻⁸ de tratamiento del cáncer colorrectal.

Esta diferencia en el diluyente utilizado con respecto al de la homologación da lugar a una disminución en la densidad de la solución a infundir (tabla 4). Algunos autores⁹ han determinado que la utilización de CNa 0,9% incrementa en un 10% la velocidad de flujo.

SOLUCIÓN	DENSIDAD 20°C	DENSIDAD 37°C
CINa 0,9%	1,008	1,004
GLUCOSA 5%	1,020	1,014
GLUCOSA 10%	1,038	-
GLICEROL 10%	1,029	1,024
MANITOL 10%	1,036	-

Tabla 4. Densidades en g/mL.

En la tabla 4 podemos apreciar que el descenso en la temperatura experimental acentúa la diferencia de densidad entre la solución empleada para caracterizar el comportamiento de este dispositivo por el fabricante a 32°C, y la empleada para llevar a cabo este estudio. Esta diferencia en las temperaturas de homologación y de experimentación constituye la principal limitación de este estudio.

Aún así, si consideramos lineal la relación entre temperatura y densidad, podemos aplicar un método de interpolación a los datos expuestos en la tabla 4 para deducir que, a 32°C, la disolución de G5% tiene una densidad de 1,016 g/mL. Esta densidad es tan sólo 0,008 g/mL mayor que la de la disolución de NaCl 0,9% empleada en el estudio a 24°C, o lo que es lo mismo, es un 0,78% mayor que ésta. A la vista de estos datos, no parece descabellado concluir que ni la temperatura a la que se ha llevado a cabo el trabajo experimental, ni la disolución utilizada han influido significativamente en la obtención de unas velocidades de infusión inferiores a las homologadas por el laboratorio fabricante.

Otro aspecto que merece la pena destacar es el de la ausencia de gradiente de presión en las condiciones experimentales, dado que a la presión nominal del dispositivo (280 mmHg) hay que restarle la presión del compartimento corporal en el que se produce la infusión de la disolución.

En el caso que nos ocupa, la vía de administración habitual es la intravenosa central que soporta una presión de unos 2-4 mmHg⁴. Por ello, el gradiente de presión en condiciones reales de utilización con los pacientes es de 276-278 mmHg. Este dato nos debería llevar a la conclusión de que en los pacientes la velocidad de infusión es todavía menor a la obtenida en este estudio, con lo que es de presumir que los volúmenes remanentes en los infusores utilizados en condiciones reales sean todavía mayores a los obtenidos en este experimento.

6. CONCLUSIONES

La media de los volúmenes remanentes en los infusores estudiados tras 48 h. de observación fue de 41±2,8 mL. Este volumen es debido a que la velocidad de infusión media fue de 4,34 mL/h.

Para determinar el alcance real de esta problemática, son necesarios estudios con muestras más amplias que la empleada en este trabajo y llevados a cabo en condiciones de uso habitual con pacientes, con temperaturas que podrían diferir de las empleadas por el fabricante para la homologación del dispositivo. Si se confirmase un volumen remanente medio de unos 40 mL, significaría que estamos infradosificando a nuestros pacientes. En efecto, estaríamos administrando una dosis un 16% inferior a la prescrita por el oncólogo.

A pesar de estas posibles complicaciones a aclarar, podemos convenir que el uso de estos dispositivos redundaría en un aumento en la calidad de vida del paciente que puede, de este modo, prescindir de la necesidad de ingreso en un centro hospitalario, con una notable ganancia en términos de independencia y comodidad. Además, la posibilidad de tratamiento a estos pacientes de manera ambulatoria/domiciliaria conlleva una elevada reducción de costes económicos sanitarios.

7. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ **Lucendo Villarín AJ et al.** Infusores elastoméricos en la administración de fármacos. *Enfermería Clínica* 2004;14(4): 242-8.
- ² **Anónimo.** Medical Devices: Guidance document of classification of medical devices. *MEDDEV 2.4/1 Rev. 9* June 2010.
- ³ **Ortiz Gavilán M et al.** Bomba elastomérica mono uso para infusión subcutánea de analgesia en el tratamiento del dolor agudo tras cirugía cardíaca. *Enferm Cardiol.* 2010; 17(49): 37-41.
- ⁴ **Bomba elastomérica Accufuser®.** 2010. Disponible en: www.farmaciahgua.com/download.asp?id=622(consultado el 2/12/2012).
- ⁵ **Thompson A, Barton G, Coackley A, et al.** Introducing the accufuser: a new solution for ambulatory continuous epidural infusion. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2011; 1: 206–73.
- ⁶ **Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al.** CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999; 35: 1343-7.
- ⁷ **Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al.** Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as firstline treatment in advanced colorectal cancer (FOLFOX4). *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
- ⁸ **Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al.** Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6): *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35: 1338-42.
- ⁹ **Ilfeld B, Morey T, Kayser Enneking F.** The Delivery Rate Accuracy of Portable Infusion Pumps Used for Continuous Regional Analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1331-6.
- ¹⁰ **Compañó Beltrán R, Ríos Castro A.** Garantía de la calidad en los laboratorios analíticos. Ed. Síntesis. Madrid. 2002.