

Perfusión continua subcutánea: utilidad de la combinación de fármacos

R. ÁVILA TATO

Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Virgen de la Poveda. Madrid

RESUMEN

Objetivo: valorar la utilización de fármacos en dispositivos de perfusión continua subcutánea para el manejo sintomático de pacientes con enfermedad oncológica terminal.

Pacientes y método: se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con enfermedad oncológica terminal ingresados en el Hospital Virgen de la Poveda entre el 1-1-01 y el 1-7-03 (n = 474) en los que se utilizaron infusores de perfusión subcutánea (n = 178). Se estudiaron los siguientes parámetros: edad, indicación del infusor, número de fármacos, tipología, complicaciones vía subcutánea y control sintomático. Se realizó análisis estadístico con χ^2 para variables cualitativas y t Student y correlación de Yates para variables cuantitativas, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: n = 178 (37,5% del total; 44,4% mujeres; edad media 65,36 +/- 16,76 años). Indicación: control sintomático 50 (28,1%), imposibilidad de vía oral 54 (30,3%) y agonía 74 (41,6%). El número medio de fármacos utilizados en combinación fue 4,15 +/- 0,94, siendo el mínimo de 2 y el máximo de 6. Tipo de fármacos: opioides 174 pacientes (morfina 88,4%), antieméticos 103 pacientes, psicofármacos 141, protector gástrico (ranitidina) en 122 pacientes y anticolinérgico (butilscopolamina) en 158. En 127 pacientes (71,3%) no se objetivaron complicaciones de la vía subcutánea. En el resto, la complicación más frecuente fue la induración seguida de la extracción accidental, sin que se demuestre relación estadísticamente significativa entre el número total de fármacos utilizados y dichas complicaciones. En un 89,3%, se consiguió un buen control sintomático sin que hubiera diferencias significativas en relación a la indicación establecida para la utilización de la bomba. Tampoco se comprobó relación estadística entre número de fármacos utilizados, edad y complicaciones de la vía subcutánea.

Conclusiones: la utilización de los dispositivos de perfusión continua subcutánea permite la combinación de diversos fármacos y el buen control sintomático en los pacientes con enfermedad oncológica terminal. Facilita el manejo sintomático en situaciones clínicas en las que, bien no es posible la vía oral o bien, es preferible dicha alternativa evitando la incomodidad secundaria a la polifarmacia. No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre el número de fármacos utilizados y las complicaciones de la vía subcutánea.

Med Pal 2005; Vol. 12, pp. 215-219

PALABRAS CLAVE:

Cuidados Paliativos. Perfusión subcutánea continua. Estabilidad de fármacos. Infusor.

ABSTRACT

Objective: to assess the use of combined drugs for continuous subcutaneous perfusion in the symptomatic management of patients with oncologic end-stage disease.

Patients and method: a retrospective analysis of all patients with end-stage cancer admitted to Virgen de la Poveda Hospital from 1-1-01 to 1-7-03 (n = 474) was performed. We used continuous subcutaneous perfusion (n = 178). The following parameters were studied: age, infusion indication, number of drugs, typology, subcutaneous route complications, and symptom control. A statistical analysis using χ^2 for qualitative variables and Student's t-test and Yates' correlation for quantitative variables (95% significance level) was carried out.

Results: n = 178 (37.5% of total); 44.4% women; average 65.36 +/- 16.76 yrs). Indication: symptom control 50 (28.1%), inability for oral intake 54 (30.3%), and dying status 74 (41.6%). Mean number of drugs used in combination was 4.15 +/- 0.94, with 2 being the minimum and 6 the maximum. Class of drugs: opioids: 174 patients (morphine 88.4%); antiemetics: 104 patients; psychoactive drugs: 141 patients; gastric protectors (ranitidine): 122 patients, and butylhyoscine: 158. No complications arose from the subcutaneous route in 127 patients (71.3%). In the rest, the most frequent problem was a local irritant effect followed by accidental blood collection. No relevant relationship between total number of drugs and the above complications was seen. Good symptom control was achieved in 89.3% of patients, without significant differences regarding the established indication for pump use. Also, no statistical association between number of drugs used, age, and subcutaneous route complications was demonstrated.

Conclusions: the use of continuous subcutaneous perfusion allows a combination of various drugs and good symptom control in patients with end-stage cancer disease. It makes symptom management easier in clinical situations where oral drugs cannot be taken or the inconvenience of numerous drugs is better avoided. No statistically significant differences were recorded in number of drugs used and subcutaneous route complications.

KEY WORDS:

Palliative Care. Continuous subcutaneous perfusion. Drug stability. Pump.

INTRODUCCIÓN

Los cuidados paliativos (CP) se fundamentan en la atención global e integral de las personas, y de sus familias, que padecen enfermedades en fase avanzada, progresiva e incurable. Para ello, en nuestro día a día, debemos tener siempre presentes los dos instrumentos necesarios en esta labor asistencial: el control de los síntomas (teniendo en cuenta una visión integral, esto es, aspectos físicos, psíquicos, emocionales, espirituales y sociales) y el trabajo en equipo multi e interdisciplinar, pieza clave para detectar, establecer, consensuar y evaluar objetivos, resultados y necesidades tanto de los enfermos como del propio equipo.

Para conseguir un adecuado control sintomático, la vía oral es la vía de administración farmacológica de primera elección en CP; sin embargo, en un alto porcentaje de enfermos dicha vía es impracticable (1) como por ejemplo, cuando existen náuseas y/o vómitos que nos impiden garantizar la eficacia de la vía oral, odinofagia (en la que el paciente, habitualmente, rehúsa la toma de varios comprimidos), disfagia, síndrome constitucional extremo (2) o en la agonía (3,4). En estos y otros casos (5-9) (Tabla I), estaría indicada la utilización de la vía parenteral, siendo la vía subcutánea (sc) la de elección en CP por su eficacia, versatilidad y bajo coste (10,11). Esta vía puede ser utilizada mediante dos métodos: bolus y bomba de perfusión continua. En el primer caso, hay que considerar dos limitaciones: por un lado, el "efecto bolus", es decir, la aparición de efectos secundarios tras la administración de un bolus de medicación (por ejemplo, somnolencia tras una dosis de opioide), y por otro, que el volumen que se administre no supere la tolerancia de la piel (dos centímetros cúbicos) (5). Estas limitaciones son evitables mediante la utilización de las bombas de perfusión continua sc ya que con ellas, se mantiene un ritmo de infusión establecido y, por ende, unos niveles plasmáticos constantes de los fármacos administrados (12).

TABLA I

INDICACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE LA VÍA SUBCUTÁNEA

Dificultad o imposibilidad de la vía oral:

- Náuseas/vómitos (causa orgánica o metabólica)
- Odinofagia (aftas, muguet...)
- Disfagia (candidiasis esofágica, mucositis rádica...)
- Fístula esófago-traqueal
- Alteración del nivel de conciencia (agitación, obnubilación-estupor)
- Debilidad extrema
- Agonía

Otras situaciones:

- Deficiente control sintomático por otra vía
- Efecto bolus
- Fístulas entero-cutáneas

En el manejo terapéutico de los enfermos en CP es habitual la presencia de múltiples síntomas, multicambiantes y relacionados con distintas esferas del propio individuo ("visión integral" a la que se hacía referencia inicialmente).

De aquí que sea necesario la utilización de varios fármacos para el adecuado control sintomático (13). Precisamente, en relación a la mezcla de fármacos en las bombas de perfusión sc, se han realizado múltiples estudios para analizar la compatibilidad y estabilidad, algunos de ellos en base a criterios exclusivamente físicos (14,15), y otros en relación con criterios físicos y químicos (16-19).

El trabajo que a continuación se describe está realizado en la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Virgen de la Poveda (Madrid). Disponemos de un total de 20 camas y la gran mayoría de los enfermos ingresados tienen patología oncológica terminal (aproximadamente, un 10% son pacientes con enfermedades no oncológicas en fase avanzada). Fundamentalmente, nos son derivados de los hospitales del Área VIII, así como de las respectivas unidades de cuidados paliativos de soporte domiciliario, con los que existen convenios y programas establecidos al respecto.

El objetivo de este trabajo fue valorar la utilización de combinaciones de fármacos en dispositivos de infusión continua sc para el manejo sintomático de pacientes con enfermedad oncológica terminal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con enfermedad oncológica terminal ingresados en nuestro hospital entre el 1-1-2001 y el 1-7-2003 (total 474) en los que se utilizaron infusores de perfusión sc.

Se estudiaron los siguientes parámetros: edad, indicación del infusor (control sintomático, imposibilidad de la vía oral, agonía), número de fármacos, tipología de los mismos, complicaciones de la vía sc y control sintomático.

La mezcla farmacológica establecida se preparó en dispositivos de infusión continua sc de 24 horas (Infusores Baxter) diluida en suero salino fisiológico isotónico al 0,9% hasta completar el volumen máximo del infusor (50 ml). Se utilizó palomilla sc del nº 25, previamente purgada con suero salino fisiológico. Los lugares de punción fueron los habituales en la utilización de esta vía: deltoides, zona escapular, zona subclavicular, cara anterior del tercio proximal de MMII y abdomen. Una vez realizada la técnica habitual para insertar la palomilla sc, se conectaba el infusor (dejándolo colocado al mismo nivel que el punto de punción) y se vigilaba posteriormente, de forma periódica, el funcionamiento del mismo. Asimismo, se revisaba el punto de punción cada 24 horas para detectar complicaciones lo antes posible.

Los parámetros que se tuvieron en cuenta para valorar la estabilidad o compatibilidad física de la mezcla de fármacos fueron los cambios de color y precipitación, el retraso en la infusión en 24 horas, la existencia de complicaciones en la vía sc y el control sintomático. Para este último parámetro, se utilizaron la Escala Visual Analógica (EVA) o, en los casos en que esta no fuera posible (por ejemplo, alteración del nivel de conciencia, déficits sensoriales, etc.), la escala de consenso del equipo en la que se establecen cinco grados (0: ausencia de síntoma; 4: síntoma muy severo), considerando un síntoma bien controlado cuando bien la EVA fuera menor de 3 o bien, la puntuación de la escala de equipo fuera menor de 2.

Una vez obtenidos los datos, se procedió al análisis estadístico de los mismos mediante Chi-cuadrado para varia-

bles cualitativas y t de Student y Correlación de Yates para las cuantitativas, con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

De un total de 474 enfermos ingresados en el periodo señalado, en 178 (37,5%) fue necesaria la utilización del infusor sc. La edad media fue 65,36 +/- 16,76 años, con un 44,4% de mujeres.

Las indicaciones para la utilización del infusor sc figuran en la tabla II.

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Imposibilidad vía oral</i>	54	30,3%
<i>Control síntomas</i>	50	28,1%
<i>Agonía</i>	74	41,6%

La medicación utilizada en los infusores sc fue la siguiente (concentraciones disponibles en nuestra Unidad entre paréntesis): tramadol (100 mg/2 ml), cloruro mórfico (1%, 2%), butilescopolamina (20 mg/dl), metoclopramida (10 mg/2 ml), ranitidina (50 mg/5 ml), haloperidol (5 mg/ml) y midazolam (5 mg/ml).

Durante el desarrollo del estudio, no se analizaron las dosis de cada fármaco si bien es cierto que, en el caso concreto de la metoclopramida, ranitidina y butilescopolamina, empleamos cuatro, dos y cuatro ampollas respectivamente en aquellas mezclas en las que fueron necesarios. En lo que concierne a otros fármacos que utilizamos en los infusores, como opiodes (fundamentalmente morfina), benzodiacepinas (midazolam) y neurolépticos (concretamente, haloperidol), la aproximación a las dosis no fue posible ya que fueron los que más modificaciones precisaron para el adecuado control sintomático.

La tipología de los fármacos utilizados queda reflejada en las figuras 1, 2, 3, 4 y 5. Conviene destacar que el opiode más utilizado fue la morfina y que el número medio de fármacos utilizados en combinación fue de 4,15 +/- 0,94, siendo el mínimo de dos y el máximo de seis.

En lo que respecta a las complicaciones de la vía sc, en 127 enfermos (71,3%) ninguna fue objetivada mientras que en el 28,7% restante (51 enfermos), las complicaciones fueron las que se muestran en la tabla III, destacando la induración como la más frecuente, seguida de la extracción accidental. Sin embargo, no se demostró relación significativa entre el número total de fármacos utilizados y la existencia o no de dichas complicaciones (4,2 +/- 0,96 *versus* 4,11 +/- 0,93).

En un 89,3% (159 enfermos) se consiguió un buen control sintomático con un número de fármacos de 4,09 +/- 0,93 (p = 0,03), sin objetivarse diferencias significativas en relación a la indicación establecida para la utilización del infusor (imposibilidad vía oral 26,4% *versus* control síntomas 25,3% *versus* agonía 37,6%).

Tampoco se comprobó relación alguna entre número de fármacos, edad y complicaciones de la vía sc.

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Dolor</i>	1	0,6%
<i>Extracción accidental</i>	14	7,9%
<i>Hemorragia</i>	1	0,6%
<i>Induración</i>	28	15,7%
<i>Infección local</i>	2	1,1%
<i>No permeabilidad</i>	1	0,6%
<i>Varias*</i>	4	2,2%

*Presencia de dos o más complicaciones.

DISCUSIÓN

Al igual que en otros estudios previos (15,16,18,19), aunque con algunas limitaciones que posteriormente se mencionarán, en este trabajo se constatan resultados favorables en cuanto a la combinación de fármacos en los infusores sc.

Como media, se han utilizado cuatro fármacos lo que confirma, una vez más, la frecuente necesidad de polifarmacia (13) como consecuencia de la plurisintomatología característica de estos enfermos. Los que mayoritariamente se utilizaron fueron los opioides, con un claro predominio de la morfina en relación con el alto porcentaje de disnea asociada tanto en el grupo de "control sintomático" como en el de "agonía".

La utilización de ranitidina en la mezcla farmacológica ha sido objeto de controversia, con una tendencia generalizada a su no utilización por producir o, al menos aumentar, el riesgo potencial de precipitación. Dicha controversia sigue estando presente: algunos autores corroboran la incompatibilidad de la ranitidina en combinación con morfina (15) o con haloperidol (20); otros sólo objetivan cambio de color de la mezcla tras 7 días (18).

Sí es cierto que la ranitidina es un fármaco susceptible de modificaciones físico/químicas según las condiciones de luminosidad, temperatura y humidificación ambientales (21), de tal manera que, por ejemplo, a menor pH (pH < 6), mayor inestabilidad, con un nivel óptimo (67%) de humedad relativa (22). Sin embargo, en nuestro estudio, y con la observación de los parámetros mencionados, no se objetivaron alteraciones en las mezclas farmacológicas en relación a la utilización de dicho fármaco.

En lo que respecta a las complicaciones de la vía sc, las encontradas en nuestro trabajo no difieren apenas de las objetivadas en estudios previos (5,16), aunque, quizás lo más interesante sea que no se encontró relación estadísticamente significativa entre el número total de fár-

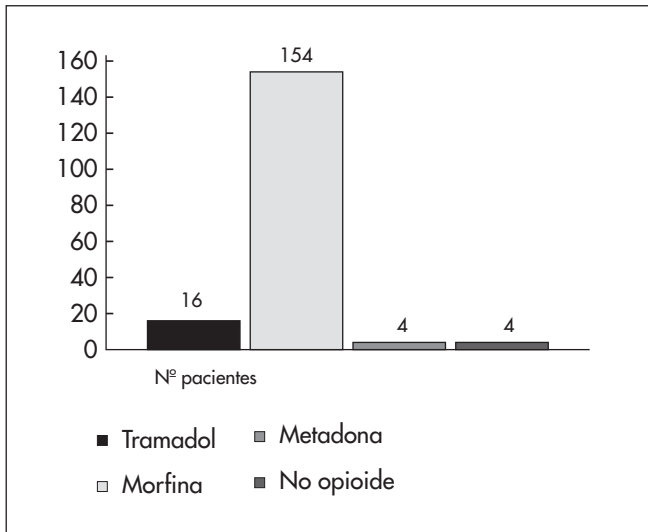


Fig. 1. Utilización de opioides.

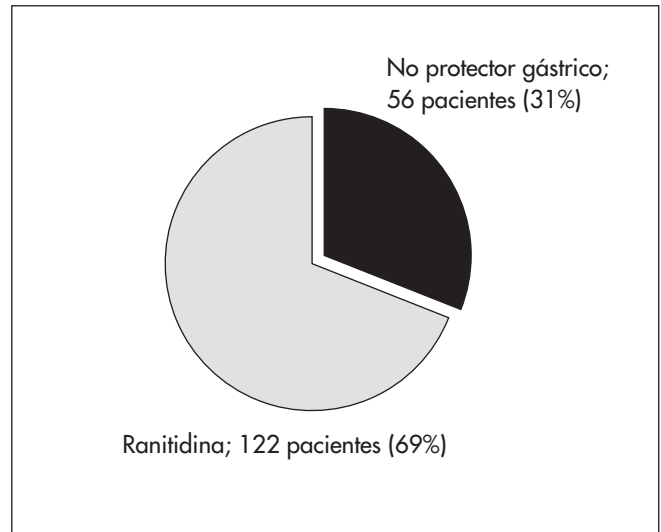


Fig. 4. Utilización de ranitidina.

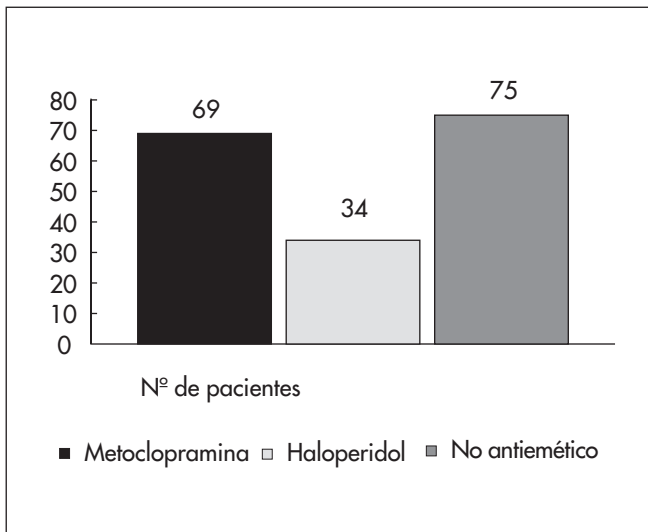


Fig. 2. Utilización de antieméticos.

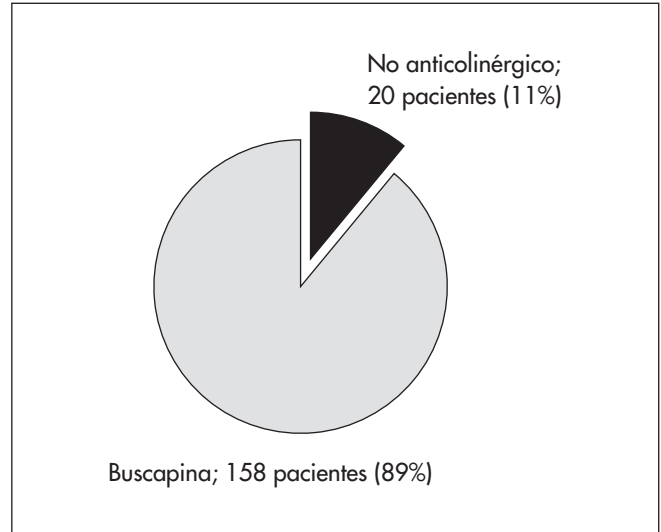


Fig. 5. Utilización de anticolinérgico.

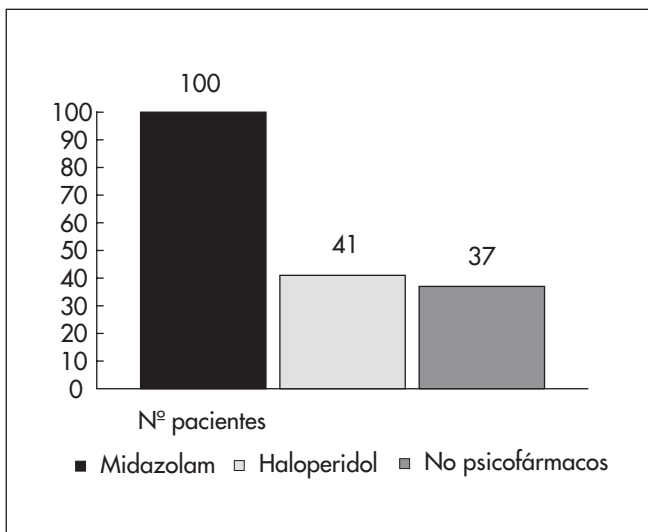


Fig. 3. Utilización de psicofármacos.

macos utilizados en combinación y la existencia o no de los mismos.

Con la utilización de estos infusores sc y la combinación de varios fármacos, se consiguió un adecuado control sintomático en la gran mayoría de los pacientes. Aunque no se analizó específicamente en este estudio, aquellos en los que no se logró controlar la sintomatología fue en el contexto de intensa disnea asociada a un elevado nivel de ansiedad, vómitos incoercibles en casos de obstrucción intestinal y agitación psicomotriz en la preagonía.

El diseño inicial del estudio no nos ha permitido realizar un análisis adecuado de las características físico-químicas (por ejemplo, pH, temperatura) de las combinaciones de fármacos. Tampoco quedan especificados las dosis de algunos de esos fármacos (especialmente en lo referente a los opioides, midazolam y haloperidol) si bien es cierto que no se objetivaron alteraciones reseñables en los parámetros analizados (cambio de color, precipitación, retraso en la perfusión, etc.) conforme fue preciso el incremento de dosis de los mismos.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, cabría destacar a modo de resumen que:

—La utilización de los infusores sc permite la combinación de diversos fármacos y el buen control sintomático en los pacientes con enfermedad oncológica terminal.

—Facilita el manejo en situaciones clínicas en las que, bien no es posible la vía oral o bien, es preferible dicha alternativa evitando la incomodidad secundaria a la polifarmacia.

—No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de complicaciones de la vía sc y el número total de fármacos utilizados en combinación.

CORRESPONDENCIA:

M^a Reyes Ávila Tato
Unidad de Cuidados Paliativos
Hospital Virgen de la Poveda
Carretera del hospital, km 5
28630 Villa del Prado. Madrid
e-mail: reyes.at@telefonica.net

Bibliografía

1. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Chadwick S, MacDonald RN. Continuous sc infusion of narcotics using a portable disposable drive in patients with advanced cancer. *Cancer Treat* 1987; 71: 635-7.
2. WHO Expert Committee. WHO technical report series: cancer pain relief and palliative care. Geneva, 1990.
3. McNamara P, Minton M, Twycross RG. Use of midazolam in palliative care. *Palliat Med* 1991; 5: 244-9.
4. Bottomley D, Hanks GW. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 259-61.
5. Llimós A, Sibina M, Porta J, Ylla-Catalá E, Ferrer M. Utilización de la vía subcutánea en cuidados paliativos. *Med Pal* 1999; 6: 121-7.
6. Thorsen AB, Yung NS, Leung AC. Administration of drugs by infusion pumps in palliative medicine. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23 (2): 209-11.
7. Zachrisson U, Furst CJ. Drug infusers in palliative medicine: a swedish inquiry. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15 (5): 299-304.
8. Perdue C. The syringe drivers: an aid to delivering symptom control. *Nurs Times* 2004; 100 (13): 32-5.
9. Mitten T. Subcutaneous drug infusions: a review of problems and solutions. *Int J Palliat Nurs* 2001; 7 (2): 75-85.
10. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Moore M, Bliss A. Evaluation of a spring-loaded syringe driver for the subcutaneous administration of narcotics. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 115-8.
11. Bruera E, Velasco-Leiva A, Spandynski K, Faisinger R, Milla MJ, MacEachern T. Use of the Edmonton injector for parenteral opioid management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 525-8.
12. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Bacousky R, Chadwick S, Emena A, MacDonald N. Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988; 62: 407-11.
13. Twycross RG, Bergl S, John S, Lewis K. Monitoring drug use in palliative care. *Palliat Med* 1994; 8 (2): 137-43.
14. Reñones C, Pérez M, Puga D, et al. Nota Clínica: perfusión subcutánea continua en pacientes oncológicos en el hospital y en la domicilio. *Med Pal* 1998; 5 (1): 23-8.
15. Vermeire A, Remon JP, Schrijvers D, Demeulenaere P. A new method to obtain and present complete information on the compatibility: study of its validity for eight binary mixtures of morphine with drugs frequently used in palliative care. *Palliat Med* 2002; 16: 417-24.
16. Negro S, Azuara ML, Sánchez Y, Reyes R, Barcia E. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer* 2002; 10: 65-70.
17. Díaz F, Sevilla E, Herreros de Tejada A. Compatibilidad y estabilidad en mezclas de midazolam, morfina y escopolamina utilizadas en programas de cuidados paliativos. *Med Pal* 1997; 4 (3): 23-8.
18. Schrijvers D, Tai-Apin C, De Smet MC, Cornil P, Vermorken JB, Bruyneel P. Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23 (4): 311-4.
19. Grassby PF, Hutchings L. Drug combinations in syringe drivers: the compatibility and stability of diamorphine with cyclizine and haloperidol. *Palliat Med* 1997; 11 (3): 217-24.
20. Ottesen S, Monrad L. Morphine-antiemetics mixtures for continuous subcutaneous infusion in terminal cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992; 112 (14): 1817-20.
21. Volonte MG, Yuln G, Mandrile A, Longo R, Cingolani A. Stability of ranitidine tablets subjected to stress and environmental conditions, by HPLC. *Boll Chim Farm* 2001; 140 (5): 316-21.
22. Teraoka R, Otsuka M, Matsuda Y. Effects of temperature and relative humidity on the solid-state chemical stability of ranitidine hydrochloride. *J Pharm Sci* 1993; 82 (6): 601-4.