



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Análisis de propiedades fisicoquímicas y mecánicas de envases de soluciones salinas intravenosas sometidos a procesos de calentamiento vía microondas

Vanesa Pérez Martínez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ingeniería, Departamento ingeniería mecánica y mecatrónica.
Bogotá, Colombia
2022

Análisis de propiedades fisicoquímicas y mecánicas de envases de soluciones salinas intravenosas sometidos a procesos de calentamiento vía microondas

Vanesa Pérez Martínez

Tesis de maestría presentado como requisito para optar al título de:

Magister en Materiales y procesos

Director

César Augusto Sierra Ávila, M.Sc.; Ph. D

Codirector

M.D. Luis Carlos Méndez Córdoba

Línea de Investigación

Materiales poliméricos usados en la industria médica

Grupo de Investigación

Macromoléculas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ingeniería, Departamento ingeniería mecánica y mecatrónica.

Bogotá, Colombia

2022

A mí, ya que sin importar los altibajos y los momentos en que veía todo oscuro pude encontrar la motivación para terminar este trabajo. Ya que este es un proyecto que estoy segura ayudará un poco a cambiar la forma en cómo se realizan las cosas.

Declaración de obra original

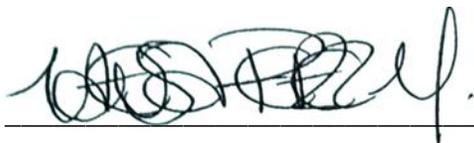
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, Tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Vanesa Pérez Martínez', written over a horizontal line.

Nombre Vanesa Pérez Martínez

Fecha 31/01/2023

Agradecimientos

A mis padres. tía Diana, abuela Cecilia, abuelo José y demás familia, que siempre han creído en mí y me han dado las herramientas suficientes para siempre continuar con mis sueños, que, aunque en ciertos instantes no entendían mis frustraciones y miedos, me alentaron a seguir y a buscar la felicidad en esos momentos.

A la universidad nacional de Colombia, ya que en ella pase mis mejores años de pregrado y maestría. Que me brindó la oportunidad de conocer personas maravillosas, investigar y desarrollar proyectos interdisciplinarios, los cuales me ayudaron a crecer como persona e investigadora.

Al grupo de investigación en macromoléculas, principalmente a mi director César A. Sierra, el cual me acogió desde mis últimos semestres de pregrado y me ayudo a cumplir el sueño de estudiar un posgrado en mi amada universidad. Le agradezco especialmente por no dejarme desfallecer y acabar este sueño. A mis compañeros de grupo, especialmente a Andrea, Jazmín y Lissette las cuales se volvieron más que compañeras y me brindaron su apoyo en los momentos en los que más difíciles veía las cosas. A Jeisson, amigo y compañero con el que iniciamos este proyecto y que con todo el amor dimos lo mejor de nosotros para aportar sobre este tema en el país.

A mi codirector el Dr. Luis Carlos Méndez Córdoba, el cual nos planteó el proyecto de investigación y nos dio toda las bases médicas y disposición de su tiempo y compañía para lograr el objetivo de este trabajo. Le agradezco especialmente su cariño y ayuda durante mi camino por este proyecto.

A mis amigos de ingeniería química, ingeniería mecánica y de la maestría en materiales; a mis profesores y mentores, que me ayudaron, me dieron consejo y las bases para ser la profesional que siempre había deseado ser.

Resumen

Análisis de propiedades fisicoquímicas y mecánicas de envases de soluciones salinas intravenosas sometidos a procesos de calentamiento vía microondas

Para el área de la salud, en la distribución, almacenamiento y transporte de medicamentos, existen diversos envases poliméricos comercializados en Colombia. Para el caso específico del envase de soluciones salinas intravenosas, el material polimérico más utilizado es el poli cloruro de vinilo (PVC). Desafortunadamente, no hay información clara sobre la composición exacta de estos envases, ni los efectos sobre el material y la solución salina al exponer estos a calentamiento por microondas, proceso normalmente usado para acondicionar el líquido antes de suministrarlo a un paciente. Por tal motivo, envases de soluciones salinas comercializados en Colombia se caracterizaron por espectroscopia infrarroja (IR), termogravimetría (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), prueba de esfuerzo-deformación y cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas (GC-MS). Caracterizaciones realizadas antes y después de someter el empaque junto a su solución salina a calentamiento con microondas. Los resultados indican que el material polimérico en el envase es PVC con un alto contenido de DEP como plastificante. Adicionalmente, y teniendo en cuenta que los resultados muestran que el plastificante está migrando desde el empaque hacia la solución y al ser estas soluciones empleadas en mujeres en estado de embarazo, se generó un protocolo adecuado de calentamiento para ser implementado en el instituto materno infantil de la ciudad de Bogotá. Por último, se planteó una alternativa de envase libre de plastificante con un material biodegradable, el cual es poli 3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato (PHBV).

Palabras clave: Envase, Solución intravenosa, PVC, DEP, Microondas, Mujeres en embarazo, PHBV.

Abstract

Analysis of physicochemical and mechanical properties of intravenous saline solution containers subjected to microwave heating processes

For the health sector, in the distribution, storage and transport of medicines, there are various options of polymeric packaging available in Colombia. For the specific case of intravenous saline solution containers, the most commonly used polymeric material is polyvinyl chloride (PVC). Unfortunately, there is no clear information on the exact composition of these packaging materials, nor the effects on the material and saline when exposed to microwave heating, a process typically used to condition liquid before administration to a patient. . For this reason, the saline solution containers marketed in Colombia were characterized by infrared spectroscopy (IR), thermogravimetry (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), stress-strain tests and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The characterizations were carried out before and after submitting the container and the saline solution to microwave heating. The results indicate that the polymeric material of the packaging is PVC with a high content of DEP as a plasticizer. Additionally, considering that the results show that the plasticizer is migrating from the container to the solution and since these solutions used in pregnant women, an adequate heating protocol developed to be implemented in the maternal and child institute of the city of Bogota. Finally, an alternative packaging option proposed that does not contain plasticizers and is made from a biodegradable material called poly 3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate (PHBV).

Keywords: Container, Intravenous saline solution, PVC, DEP, Microwave, Pregnant women, PHBV.

Contenido

Agradecimientos.....	IX
Introducción	10
Identificación del problema.....	13
Objetivos	15
1. Estado del arte.....	17
2. Trabajo en conjunto con el Instituto Materno Infantil (IMI)	33
3. Determinación de los materiales presentes en los envases de soluciones cristaloides intravenosas por medio de pruebas químicas, físicas y mecánicas	40
3.1 Desarrollo metodológico	40
3.1.1 Materiales.....	40
3.1.2 Metodologías de caracterización	40
3.2 Resultados y análisis de resultados.	42
3.2.1 Inspección visual.....	42
3.2.2 Espectroscopia infrarroja (FT-IR).....	44
3.2.3 Termogravimetría (TGA)	47
3.2.4 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	49
3.2.5 Esfuerzo – deformación.....	51
3.2.6 Permeabilidad al vapor de agua	53
3.2.7 Permeabilidad al gas oxígeno	54
3.3 Conclusiones	55
3.4 Recomendaciones	56
4. Estudio sobre la posible lixiviación de ftalatos desde los envases comerciales a las SIVs al ser expuestos a un calentamiento vía microondas.....	57
4.1 Desarrollo metodológico	58
4.1.1 Materiales.....	58
4.1.2 Equipos.....	58
4.1.3 Metodología migración plastificantes hacia la solución cristaloides de NaCl al 0,9%	59
4.1.4 Metodología cambio de propiedades fisicoquímicas del envase luego de su calentamiento en horno microondas a diferentes tiempos.....	61
4.2 Resultados y análisis de resultados.	62
4.2.1 Migración de plastificantes hacia la solución cristaloides de NaCl al 0,9%	62
4.2.1.1 Espectroscopia infrarroja (FT-IR)	62
4.2.1.2 Espectroscopia Ultravioleta – visible (UV -Vis)	63
4.2.1.3 Cromatografía líquida acoplada a ultravioleta visible (HPLC UV-Vis)	66

4.2.1.4	Cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas (GC-MS)	68
4.2.2.1	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	72
4.2.2.2	Ensayo esfuerzo – deformación	74
4.3	Conclusiones	75
4.4	Recomendaciones	77

5. Determinar un protocolo adecuado de calentamiento vía microondas basado en los resultados obtenidos anteriormente.....79

5.1	Desarrollo metodológico	79
5.1.1	Materiales	79
5.1.2	Equipos	79
5.1.3	Réplica condiciones Instituto Materno Infantil	80
5.1.4	Replica metodología artículo “ <i>Microwave oven: How to use it as a crystalloid fluid warmer</i> ” en el laboratorio.	81
5.1.5	Determinación caída de temperatura de las SIVs desde el momento del calentamiento hasta la inserción completa en el cuerpo humano	81
5.1.6	Metodología de calentamiento propuesta	82
5.2	Resultados	82
5.2.1	Réplica condiciones de calentamiento usadas en el Instituto Materno Infantil	82
5.2.2	Réplica metodología artículo “ <i>Microwave oven: How to use it as a crystalloid fluid warmer</i> ” en el laboratorio.	84
5.2.3	Determinación caída de temperatura de las SIVs desde el momento del calentamiento hasta la inserción completa en el cuerpo humano	87
5.2.4	Manual adecuado de calentamiento	88
5.3	Conclusiones	88
5.4	Recomendaciones	89

Proyecciones 90

	Polihidroxibutirato valerato (PHBV) como posible remplazo del PVC plastificado para el uso en envases de soluciones cristaloides intravenosas (SIVs): Obtención y caracterización de películas por <i>solvent casting</i> y extrusión	90
6.1	Desarrollo metodológico	91
6.1.1	Materiales	91
6.1.2	Preparación películas	91
6.1.3	Ensayos de caracterización	92
6.2	Resultados	93
6.2.1	Preparación películas y estereoscopia	93
6.2.2	Esfuerzo – deformación	95
6.2.3	Absorción al agua	96
6.2.4	Hidrofobicidad	97
6.2.5	Permeabilidad al vapor de agua	98
6.2.6	Permeabilidad al oxígeno	99
6.3	Conclusiones	100
6.4	Recomendaciones	101

Bibliografía 102

Anexo 1: Soluciones cristaloides cloruro de sodio NaCl al 0.9% más utilizadas en Colombia	111
Anexo 2: Metodología de Calentamiento propuesta	111

Lista de figuras

Figura 1. Estructura química del LDPE.....	19
Figura 2. Estructura química PP.....	19
Figura 3. Estructura química PVC.	19
Figura 4. Algunas interacciones posibles del PVC con el DEHP.....	20
Figura 5. Estructura química TOTM (izquierda) y DINCH (derecha).	22
Figura 6. Espectro infrarrojo de PVC con diferentes tipos de ftalatos, entre los cuales está el DEHP (tomado de ref. 50).	23
Figura 7. TGA del PVC con diferentes tipos de ftalatos. Donde se destaca la muestra "PVCD40", la cual corresponde a PVC con 40% de DEHP (Tomado de ref. 52).	24
Figura 8. Ensayo esfuerzo deformación del PVC con diferentes porcentajes de DEHP. Donde la cantidad de DEHP varía en cada una de las muestras como; 0%DEHP (1-I-1), 15%DEHP (1-II-1), 30%DEHP (1-III-1) Y 50% DEHP (1-IV-1) (Tomado de ref. 51).	26
Figura 9. Identificación de 12 tipos de ftalatos por GC-MS (Tomado de ref.79).	27
Figura 10. Gabinete de calentamiento, sistema de calentamiento de fluidos Rager y microondas domestico; equipos usados para el calentamiento de las SIVs.	29
Figura 11. Estructura química del PHBV	32
Figura 12. Vista lateral del IMI tomada de Google maps.	35
Figura 13. Mural en honor a la maternidad	36
Figura 14. Salas de nacimiento del IMI, parto (izquierda) y cesárea (derecha).	36
Figura 15. Salas neonatales: adaptación y procedimientos (izquierda) y observación y monitoreo (derecha).	37
Figura 16. Almacenamiento en farmacia. A. depósito de medicamentos, B. termómetro e higrómetro. C. embalaje SIVs).....	38
Figura 17. Esquema código rojo usando en el IMI.	39
Figura 18. Inspección visual NaCl al 0,9%.....	43
Figura 19. Cara frontal (izquierda) y posterior (derecha) envase comercial.	43
Figura 20. Espectro infrarrojo del empaque comercial.	45
Figura 21. Espectro infrarrojo para el polietileno (LDPE) (Tomado de ref. 76)	45
Figura 22. Espectro infrarrojo cara frontal y posterior envase comercial.	46
Figura 23. Estructura general de los ftalatos. Donde la letra "R" indica que allí puede estar unido al oxígeno cualquier tipo de cadena conformada por carbonos e hidrógenos.	47
Figura 24. Termograma cara frontal y posterior envase comercial.	47
Figura 25. Curva pérdida de masa a diferentes porcentajes de DEHP (Tomado de ref. 51)	48

Figura 26. DSC de la rampa de calentamiento de la cara frontal y posterior del envase comercial.	49
Figura 27. DSC de la rampa de enfriamiento de la cara frontal y posterior del envase comercial.	50
Figura 28. Esfuerzo - deformación empaque comercial.	51
Figura 29. Esfuerzo - deformación cara frontal y posterior del envase comercial.	52
Figura 30. Curvas esfuerzo deformación a diferentes porcentajes de DEHP (Tomado de ref. 51)	53
Figura 31. Estereoscopía cara frontal (a) y posterior (b) del envase comercial.	55
Figura 32. Espectro infrarrojo obtenido de las extracciones liquido-liquido de las soluciones intravenosas a diferentes tiempos de calentamiento vs DEHP patrón.	63
Figura 33. Espectro UV visible de las extracciones liquido - liquido (ELL) de las soluciones intravenosas calentada a 120s y sin calentamiento (SC) vs DEHP reportado en la literatura.	64
Figura 34. Espectro reportado para diferentes concentraciones de DEHP en etanol (5 mg L ⁻¹ - 50 mg L ⁻¹) (Tomado de ref. 80)	65
Figura 35. Espectro UV Visible del plastificante patrón (disponible comercialmente) vs el de DEHP reportado en la literatura.	65
Figura 36. Cromatografía HPLC de las diferentes extracciones liquido-liquido de las SIVs sin calentamiento (SC) y calentadas a diferentes tiempos en horno microondas vs la tomada de la literatura. (Tomada de ref. 79)	66
Figura 37. Cromatograma de los plastificantes 1. DMP (dimetil ftalato), 2. DEP (dietil ftalato), 3. DPP (dipropil ftalato), 4. DphP (di-(2-propilheptil ftalato), 5. BBP (butil benzil ftalato), 6. DIBP (diisobutil ftalato), 7. DBP (dibutil ftalato), 8. DCHP (diciclohexil ftalato), 9. DEHP (di(2-etilhexil) ftalato), 10. DNOP (di-n-octil ftalato), 11. DINP (diisononil ftalato), 12. DEHT (tereftalato dioctilo) y 13. TOTM (trioctil trimelitato) (Tomado de ref. 79)	67
Figura 38. Cromatografía GC-MS de las diferentes extracciones liquido-liquido de las SIVs calentadas a diferentes tiempos en horno microondas vs la tomada de la literatura (Tomada de ref. 79)	69
Figura 39. DSC de la rampa de calentamiento obtenido para los diferentes tiempos de calentamiento del envase comercial en horno microondas. a) sin calentamiento (SC), b) calentado a 60s, c) calentado a 90s, y d) calentado a 120s.	73
Figura 40. Curvas esfuerzo - deformación de la cara frontal del envase comercial a diferentes tiempos de calentamiento en horno microondas.....	75
Figura 41. Curva de calentamiento de la solución cristaloides NaCl al 0,9% marca comercial a diferentes tiempos usando el horno microondas de la Universidad Nacional de Colombia.....	83
Figura 42. Tiempo de calentamiento a diferentes temperaturas iniciales	85
Figura 43. Caída de temperatura de las SIVs a través del tiempo de vaciado.....	87
Figura 44. Películas de PHBV por <i>solvent casting</i> (izquierda) y por extrusión (derecha).	94
Figura 45. Estereoscopias películas PHBV por <i>solvent casting</i> (izquierda) y por extrusión (derecha).	94
Figura 46. Gráfica esfuerzo - deformación de las películas de PHBV realizadas por <i>solvent casting</i> y extrusión.	95

Figura 47. Angulo de contacto de las películas de PHBV por <i>solvent casting</i> (izquierda) y extrusión (derecha).	97
Figura 48. Angulo de contacto de las películas de PVC cara frontal (izquierda) y cara posterior (derecha)	98

Lista de Tablas

Tabla 1. Cambio en la T_g respecto al porcentaje de DEHP (Tomado de ref. 53).	24
Tabla 2. Propiedad barrera al oxígeno (OTR) y vapor de agua (WVTR) del PVC con 40% de DEHP (PVCD40) (Tomado de ref. 52).....	25
Tabla 3. Propiedad barrera al oxígeno y vapor de agua de PVC plastificado (Tomado de ref. 55).	25
Tabla 4. Características de las SIVs, su almacenamiento, calentamiento y uso.....	38
Tabla 5. Porcentaje de masa perdida a los 372°C para los diferentes porcentajes de DEHP ⁵¹ y del envase comercial cara frontal.....	49
Tabla 6. Valores promedio de esfuerzo vs deformación empaque de la SIV.....	52
Tabla 7. Valores promedio ensayo esfuerzo – deformación envase comercial.....	52
Tabla 8. Valores permeabilidad al vapor de agua en el envase comercial.	53
Tabla 9. Valores permeabilidad al oxígeno en el envase en el envase comercial.	54
Tabla 10. Picos presentados en el HPLC para las diferentes extracciones liquido-liquido de las SIVs calentadas a diferentes tiempos en horno microondas.....	67
Tabla 11. Plastificantes identificados por GC-MS de las extracciones liquido-liquido realizadas a las SIVs a diferentes tiempos de calentamiento en horno microondas.....	69
Tabla 12. Plastificantes reportados en la ref. 78.....	71
Tabla 13. Temperatura de transición vítrea (T_g) a diferentes tiempos de calentamiento para determinar la perdida de plastificante en el envase de la SIVs.....	74
Tabla 14. Temperaturas de las SIVs en envases comerciales después de su calentamiento en el horno microondas de la Universidad Nacional de Colombia. Donde “ ΔT ” es el cambio de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura obtenida luego del calentamiento.....	83
Tabla 15. Cambio de temperatura para la solución NaCl al 0.9% desde las diferentes temperaturas ambiente presentes en las salas de parto y nacimiento hasta la temperatura ideal de entrada de la solución al cuerpo humano.	84
Tabla 16. Condiciones iniciales calculo tiempo de calentamiento.....	84
Tabla 17. Temperaturas obtenidas luego con tiempos de calentamiento teóricos.....	85
Tabla 18. Ecuaciones tiempos de calentamiento a diferentes potencias de hornos microondas	86
Tabla 19. Propiedades medidas ensayo esfuerzo – deformación las películas de PHBV realizadas por <i>solvent casting</i> y extrusión.	96
Tabla 20. Valores de absorción al agua en películas de PHBV obtenidas por <i>solvent casting</i> y extrusión.	96
Tabla 21. Valores de absorción al agua para películas de PVC del envase comercial. ...	97
Tabla 22. Valores promedio de la permeabilidad al vapor de agua de las películas de PHBV obtenidas por extrusión.	99
Tabla 23. Valores promedio de la permeabilidad al oxígeno de las películas de PHBV obtenidas por extrusión.....	99

Lista de Abreviaturas y glosario

Abreviaturas

Abreviatura	Término
LDPE	Poliétileno de baja densidad
PVC	Poli vinil cloruro
PHBV	Poli hidroxibutirato-valerato
PLA	Poliácido láctico
DEHP	Di(2-etilhexil) ftalato
PP	Polipropileno
FDA	Administración de drogas y alimentos
TOTM	Trioctil trimelitato
DINCH	Éster diisononílico del ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico
SIV	Solución Intravenosa
SIVs	Soluciones Intravenosas
S	Segundo
°C	Grados Celsius
Min	Minutos
mL	Mililitros
FT-IR	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier
ATR	Reflectancia total atenuada
TGA	Termogravimetría
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
WVTR	Tasa de transmisión de vapor de agua
OTR	Tasa de transmisión de oxígeno
UV-Vis	Ultravioleta visible
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas
ELL	Extracción liquido-liquido
DAD	Detector de arreglo de diodos
TC	Tiempo de calentamiento

Abreviatura	Término
SC	Sin calentamiento
60s	Calentado a 60 segundos en el horno microondas
90s	Calentado a 90 segundos en el horno microondas
120s	Calentado a 120 segundos en el horno microondas

Glosario

Término	Definición
Hipovolemia	Es la disminución de la volemia (volumen de sangre) circulante dentro del sistema cardiaco-vascular. Esta condición patológica puede ser debida a la pérdida de agua por diarrea, vómito, diuresis osmótica o insolación, a la pérdida de sangre por trauma, hemorragia gástrica-intestinal o del sistema nervioso central, a la pérdida de plasma por quemaduras, hipoproteinemia y peritonitis, La hipovolemia es la causa más frecuente de un estado de choque definido como un síndrome agudo que ocurre por la disfunción cardiaco-vascular y la inhabilidad del sistema vascular para proveer una cantidad adecuada de oxígeno y nutrientes para cumplir con las necesidades metabólicas de los órganos vitales. ^{1,2}
Volumen intravascular	Volumen de sangre dentro del sistema vascular o cardiaco.
Hipotónico – Solución hipotónica	Se define la tonicidad como el gradiente de presión osmótica efectiva que se presenta entre dos soluciones separadas por una membrana semipermeable. Este gradiente es debido a la concentración relativa y diferente de solutos o partículas osmóticamente activas y no permeables u osmoles en las soluciones; por él se genera la difusión de moléculas de agua a través de la membrana que separa las soluciones, desde la solución de menor concentración de solutos a la solución con concentración mayor de solutos.

Término	Definición
	Una solución hipotónica posee una concentración menor de solutos. ³
Hipertónico – Solución hipertónica	Una solución hipertónica posee una concentración mayor de solutos. ³
Isotónico – Solución isotónica	En una solución isotónica la concentración efectiva de solutos o partículas osmóticamente activas y no permeables u osmoles es la misma que la de otra solución. Las soluciones a cada lado de la membrana que las separa son iguales y por ende no hay gradiente de concentración que induzca la difusión de moléculas de agua a través de la membrana y entre ellas. ³
Acidosis metabólica – Acidemia	Acidosis es un proceso que tiende a disminuir el pH como resultado de la ganancia neta de iones H^+ (hidrógeno) o por una pérdida neta de iones HCO_3^- (bicarbonato). Acidemia es un estado de pH extracelular bajo. Las dos clases de ácidos fisiológicos son ácidos volátiles y no volátiles. La excreción de ácidos volátiles es lograda por la ventilación pulmonar, y la eliminación de ácidos no volátiles es lograda por la excreción renal. Los ácidos no volátiles son tamponados por el bicarbonato en el espacio extracelular y por proteínas y fosfatos en el espacio intracelular. El efecto neto es una disminución del bicarbonato sérico, que es restaurado por la reabsorción renal del bicarbonato filtrado, la excreción renal de la ingesta diaria de ácido mediante la secreción tubular de ion H^+ que se combinará con fosfato o con amoniaco generando amonio, y la regeneración de bicarbonato mediante la descomposición del agua que genera un ion H^+ (excretado renal) y un ion hidroxilo (OH^-) que combinado con el dióxido de carbono (CO_2) a nivel celular genera un nuevo ion HCO_3^- que reemplazará el ion bicarbonato utilizado en la reacción tampón inicial. ⁴
Hipercloremia	Es el aumento de la cantidad de cloro en la sangre (agua plasmática). Las causas pueden ser la deshidratación, aporte

Término	Definición
	<p>excesivo de cloro (cloruro de sodio) por vía oral o vía venosa, síndrome nefrótico, hipernatremia, diabetes Insípida, medicamentos como corticoesteroides, estrógenos, andrógenos y diuréticos, Suele asociarse a otras alteraciones del equilibrio ácido-básico como la acidosis metabólica (intervalo aniónico normal - acidosis renal tubular) y la alcalosis ventilatoria.⁵</p>
Inestabilidad hemodinámica	<p>Es una alteración de las dinámicas del flujo sanguíneo debida a una presión sanguínea arterial inestable secundaria a un choque circulatorio o falla cardíaca. Se presenta una falla de la perfusión o paso de sangre o líquido a través del sistema circulatorio a un órgano o tejido.⁶</p>
Sepsis	<p>Es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección y toxicidad, acompañado de bacteriemia (bacterias en sangre). Se presenta una disfunción sistémica y multiorgánica ante un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) generando alteraciones patológicas de la anatomía, la fisiología, la biología y la química del organismo humano, cuando este produce una respuesta inmunitaria desbalanceada o no regulada frente a una infección sistémica primaria o secundaria y usualmente de origen bacteriano.</p>
Embolia de aire	<p>La falla para mantener un sistema cerrado durante la manipulación de un catéter venoso insertado puede producir la entrada de burbujas de gas o embolismo gaseoso o aéreo al sistema vascular y cardíaco. Esto genera el paso del émbolo a la circulación pulmonar o sistémica ocluyéndose el flujo sanguíneo arterial produciendo daño orgánico y tisular irreversible. Esta embolia puede causar en el paciente taquipnea, taquicardia, hipotensión y pérdida de la conciencia.</p>
Envase primario	<p>Envase que está en contacto con la solución intravenosa</p>

Término	Definición
Envase secundario	Envase que protege al envase primario. Para motivos prácticos se nombrará empaque
Ftalatos	Compuestos químicos que brindan flexibilidad y maleabilidad al PVC
Hipotermia	Resulta cuando el cuerpo pierde calor más rápido de lo que lo produce, lo que provoca una peligrosa disminución de la temperatura corporal.
Flebitis	Inflamación de las paredes venosas
Parto	Forma natural de nacer o ser parido por vía genital
Código rojo	Modelo para la atención sistemática en un choque hipovolémico. Se activa cuando hay una hemorragia obstétrica

Introducción

Las soluciones intravenosas (SIVs) son fluidos vitales, y como tal, estos pueden contener azúcares, sales y proteínas, la cuales son suministradas a una persona cuando tiene déficit de estos.⁷ A través del tiempo los tipos de envases usados para almacenar estas soluciones han sido modificados, pasando de un material como el vidrio hasta el uso de polímeros, estos últimos de fácil obtención y bajo costo.⁸ Debido a que este tipo de fluidos son suministrados constantemente a diversos tipos de pacientes, y bajo diferentes condiciones ambientales, los materiales usados para esta aplicación deben tener ciertas propiedades, como lo son: inocuidad, estabilidad química, ligereza y transparencia, entre otros, por lo cual los polímeros son muy usados actualmente.⁹

Entre los materiales más comúnmente usados como envase de SIVs encontramos al polietileno de baja densidad (LDPE, por sus siglas en inglés)¹⁰ y al polivinilo de cloruro (PVC).¹¹ El LDPE es un polímero no biodegradable con atractivas propiedades fisicoquímicas y mecánicas como: estabilidad térmica, estabilidad química, alta flexibilidad, translucidez y muy buena propiedad barrera a los gases y vapor de agua. Por su parte, el PVC es un polímero semirrígido no biodegradable con propiedades fisicoquímicas y mecánicas que lo catalogan como un material translucido, inocuo e inerte químicamente. Adicionalmente, el PVC presenta buenas propiedades barrera contra la humedad y a los gases, por lo cual es muy utilizado en la industria médica y alimenticia.

Aunque no es claro en la literatura científica y comercial, cuales factores determinan la selección entre LDPE y PVC en Colombia, este último polímero es más utilizado y encontrado como envase en los centros de salud.¹² Desafortunadamente el PVC por sí solo es difícil de procesar, su rigidez y fragilidad a temperatura ambiente impide su uso en envases flexibles, por lo cual se le añaden muchos tipos de aditivos, principalmente plastificantes,¹³ los cuales buscan dar elasticidad y flexibilidad al PVC, haciendo que pase de un material rígido y vidrioso (sin plastificantes) a un material flexible y cauchoso (con plastificantes). Una de las familias de plastificantes más usados en el PVC son los ftalatos, los cuales se incorporan a este en una proporción que puede llegar hasta el 50% en peso.¹⁴ De manera que los ftalatos le otorgan al PVC además de flexibilidad, otras propiedades fisicoquímicas y mecánicas altamente deseadas por la industria de plásticos, por lo cual el

PVC flexible está presente en innumerables objetos al alcance de todos, desde utensilios domésticos, ropa, zapatos, juguetes para niños, esmaltes para uñas, adhesivos, juguetes sexuales y por supuesto, envases para todo tipo de productos.¹⁵

Por años se ha estudiado el efecto que tienen los plastificantes, y en especial, los ftalatos al migrar hacia el cuerpo humano. Estos estudios han demostrado que los ftalatos son precursores para la aparición de cáncer, problemas de fertilidad, obesidad, y resistencia a la insulina. Pero, y tal vez mucho más preocupante, en mujeres embarazadas puede producir alteraciones en los genitales del bebe en formación, bajo peso al nacer, reducción de las hormonas sexuales y endometriosis.^{16,17} Según el Comité Científico de Toxicidad, Ecotoxicidad y Medio Ambiente de la Unión Europea, un niño que está expuesto a ftalatos por un tiempo de 3 horas diarias tiene una ingesta de 3,7 mg/kg*día, lo cual a largo plazo produce problemas de toxicidad aguda.¹⁸ Teniendo en cuenta esto, varios estudios han analizado la migración de este tipo de aditivos en diferentes campos, especialmente en el área de alimentos. Estudios que han demostrado que, por ejemplo, un alimento que contiene agua mineral y alta cantidad de grasa es más susceptible a interactuar con los ftalatos. También se ha demostrado que a mayor tiempo de almacenamiento y calentamiento vía microondas se genera una mayor migración de aditivos, como los ftalatos, desde el empaque al alimento.¹⁹

Por su parte, son muy pocos los estudios realizados sobre envases de PVC para líquidos intravenosos.^{18,20} Estos estudios son de altísima importancia desde varias disciplinas, incluida la ciencia de materiales y la medicina. Ya que los envases de las SIVs normalmente son almacenados a temperaturas menores a la del ambiente, y para suministrar el fluido a un paciente, se debe aumentar la temperatura del líquido interno hasta 37-40°C. Si la SIV no se administra entre ese rango de temperatura, se puede presentar hipotermia en el cuerpo, la cual puede ser perjudicial para el paciente, en especial en mujeres embarazadas las cuales son muy sensibles a los cambios de temperatura.²¹ Por lo tanto, es de esperarse que al calentar un envase de PVC con líquido para uso intravenoso, se aumente la solubilidad de los aditivos presentes en el PVC, y especialmente los ftalatos al estar en alta proporción en el envase, pueden más fácilmente migrar hacia la solución intravenosa, para luego ser incorporados en el paciente. Por lo cual, los ftalatos estarían ingresando al cuerpo humano de una forma directa y en concentraciones no permitidas.

Por otra parte, desde el punto de vista de la ciencia de materiales, ha sido previamente reportado que, al realizar un cambio drástico de temperatura, por ejemplo, a través de un calentamiento con microondas, la resistencia mecánica de los envases tiende a disminuir.²² Adicionalmente, ya que como dijimos antes, los aditivos presentes en diversos envases poliméricos pueden encontrar condiciones fisicoquímicas favorables para migrar al fluido que contienen, y esta pérdida de aditivos en el material polimérico lleva a que se alteren considerablemente las propiedades mecánicas y fisicoquímicas.

De acuerdo con lo anterior, con este estudio se busca analizar los cambios presentados en las propiedades físicas, químicas y mecánicas de envases de soluciones salinas intravenosas tipo PVC, y usados especialmente con mujeres en estado de embarazo, cuando se someten a procesos de calentamiento por microondas. Adicionalmente, se busca determinar si el calentamiento favorece o no la migración de plastificantes tipo ftalatos hacia la solución salina, si este calentamiento afecta las propiedades fisicoquímicas y mecánicas del envase, y finalmente, proponer una metodología de calentamiento por microondas que produzca la menor migración y afectación en el material de envase, pero alcanzando las temperaturas requeridas en la atención a pacientes. Lo cual indirectamente también va a disminuir la exposición de mujeres gestantes y sus bebés a sustancias químicas indeseables.

Adicionalmente, y teniendo en cuenta las propiedades fisicoquímicas y mecánicas medidas a un envase de SIV basado en PVC, se plantea de forma preliminar la posibilidad de usar un envase biodegradable como sustituto, el cual tenga una muy baja cantidad de aditivos, y ausencia de ftalatos. Este envase sustituto está conformado por poli hidroxibutirato – valerato (PHBV) y poliácido láctico (PLA), para lo cual se obtuvieron películas por *solvent casting* y extrusión, y se estudiaron sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas con el fin de obtener un material adecuado para este uso.

Identificación del problema

Actualmente en la industria médica del país se tienen diversos envases poliméricos para soluciones salinas intravenosas (SIVs), siendo los más usados el PVC y el LDPE (Anexo 1). Desafortunadamente, no existe una información clara sobre la composición exacta de estos envases, debido a la falta de estudios reportados sobre los mismos y a que muchos de estos materiales son patentes desarrolladas por las empresas productoras de las SIVs. Pero sumado a lo anterior tampoco existe información que permita evidenciar que su uso médico está siendo correctamente aplicado.

De manera que si se quiere estudiar el efecto que tiene la temperatura sobre envases SIVs, se debe tener en cuenta que en Colombia existen tres métodos para el calentamiento de estas SIVs, los cuales son: gabinetes de calentamiento, sistemas de calentamiento por irrigación y hornos microondas domésticos, estos últimos siendo los más accesibles en el mercado.²³ Por lo cual es importante realizar estudios sobre el cambio de las propiedades en el PVC y el polietileno (PE) al ser sometidos a cambios de temperatura.^{24,25} Específicamente se ha estudiado el efecto sobre el material de envase en productos alimenticios tras el calentamiento vía microondas.²⁶ Estudios que han demostrado una disminución considerable en la resistencia mecánica y una preocupante migración de aditivos hacia el alimento con el que se está en contacto.²⁴ Esto llama la atención ya que el efecto encontrado en los envases alimenticios, puede presentarse en los envases médicos, aunque hay que resaltar que estos estudios no se han realizado para la industria médica. Este calentamiento puede cambiar las propiedades fisicoquímicas del empaque (disminuyendo el tiempo de vida del producto) donde está la SIV, debido a que algunos aditivos presentes en el envase pueden migrar al fluido y luego, preocupantemente pueden

entrar al organismo humano, generando afectaciones a los pacientes, en especial a las mujeres en condición de embarazo y a los fetos que se están desarrollando, debido a que estos son muy susceptibles a los cambios que se presenten en esta etapa.

Adicionalmente, no es claro el por qué nuestro país permite el uso de estos materiales, especialmente el PVC en el envasado de SIVs, cuando este tipo de polímeros en envases para SIV ya está prohibido en países desarrollados. Esto último, posiblemente debido a que estos países ya determinaron que existe migración de aditivos desde los empaques de las soluciones intravenosas hacia el líquido envasado.

Objetivos

General

Estudiar los materiales de los que están fabricados los envases de soluciones salinas intravenosas utilizados en el Instituto Materno Infantil, y el efecto que tiene sobre estos el calentamiento vía microondas.

Específicos

- Determinar los materiales presentes en los envases de soluciones salinas intravenosas.
- Analizar la posible presencia de aditivos en este tipo de envases y su comportamiento fisicoquímico y mecánico al ser expuestos a un calentamiento vía microondas.
- Determinar un protocolo adecuado de calentamiento vía microondas basado en los resultados obtenidos anteriormente.
- Desarrollo preliminar de un envase biodegradable como posible sustituto del envase de uso comercial basado en PHB y/o PLA

1. Estado del arte

Soluciones intravenosas

Las soluciones intravenosas son ampliamente usadas en los centros de salud, ya sea para mantener la hidratación o para tratar la hipovolemia. El uso de estas soluciones se conoce como fluidoterapia, la cual tiene como objetivo no solo aumentar el volumen intravascular sino también mejorar la perfusión, la oxigenación de los órganos vitales y mantener la hidratación. En el reemplazo de fluidos, algunos pacientes reciben terapia intravenosa para restaurar la circulación a los órganos vitales después de la pérdida de volumen intravascular debido a hemorragia, pérdida de plasma o pérdida excesiva de líquidos y electrolitos externos.²⁷

Existen dos tipos de soluciones intravenosas, las soluciones cristaloides y las soluciones coloidales. Las soluciones cristaloides son soluciones acuosas de sales, minerales y otras moléculas pequeñas solubles en agua, las cuales tienen una concentración de solutos similares a los presentes en el plasma humano y su objetivo es expandir el volumen intravascular sin causar cambios en las concentraciones de iones presentes en las células. La solución cristaloides más usada comúnmente es el cloruro de sodio al 0,9% (NaCl al 0,9%), pero se tienen otras formulaciones más completas o específicas (glucosadas), que generan mejores resultados para poblaciones específicas como lo son el lactato de ringer y la dextrosa al 5%.²⁸ Adicionalmente, este tipo de soluciones se clasifican según su capacidad para mover el agua dentro y fuera de una célula por ósmosis: hipotónico, hipertónico e isotónico. Aunque la administración de este tipo de soluciones es vital, tienen efectos adversos como: acidosis metabólica, hipercloremia, inestabilidad hemodinámica, entre otros.²⁹

Por otra parte, las soluciones coloidales son soluciones con grandes moléculas insolubles como polisacáridos, proteínas y almidones. Entre sus ventajas están la disminución de la

sobrecarga de líquidos, obteniendo la misma restitución de volumen comparado con el de las soluciones cristaloides. Pero tienen como desventaja que su costo es mayor y pueden provocar algunas reacciones adversas y alérgicas. Es importante tenerlas en cuenta ya que son una excelente opción cuando la administración de soluciones cristaloides no ha sacado del estado de choque al paciente.³⁰

Envases de soluciones intravenosas

El uso de las soluciones intravenosas viene dado desde la segunda guerra mundial, durante la cual la forma de envase era en botellas de vidrio. Pero estas a lo largo del tiempo empezaron a presentar desventajas, como la contaminación de la solución debido a la abertura constante de esta, lo que conllevó a sepsis en los pacientes y embolias de aire. Además, como material tenía la desventaja de su fragilidad, difícil almacenamiento, peso y presencia de algunas partículas lixiviadas que entraban en contacto con la solución, por lo cual se planteó el uso de materiales poliméricos. El primer material polimérico en usarse fue el PVC plastificado con DEHP, el cual fue desarrollado y mejorado entre 1960 – 1970 con características de buena flexibilidad, translucidez, resistencia a la compresión, esterilidad y baja lixiviación de material particulado presente en este. Adicional a esto el envase era empacado con otra capa polimérica, llamado envase secundario, que tiene como fin protegerlo de rasgaduras y contaminación del ambiente, así haciéndolo aún más estéril.³¹

El uso de estos envases poliméricos trajo ventajas a esta industria, como resistencia y estabilidad mecánica y química, y también estabilidad al calor para los procesos de esterilización, bajo costo de producción, vida útil hasta de 6 meses o más, disponibilidad, fácil producción y reciclaje.³² Así, teniendo en cuenta el éxito del PVC, muchos otros polímeros se han implementado como envases de SIV, dentro de los cuales se destaca el polietileno de baja densidad (LDPE, Figura 1), que como ventaja tiene que es un material estéril, flexible, de fácil limpieza, bajo costo, resistente a la oxidación y a la reticulación de su estructura por radiación.³³ Su uso normalmente es como envase secundario, aunque en el país aún hay empresas que producen estas soluciones que lo usan como envase primario (aquel que si está en contacto con la SIV).³⁴

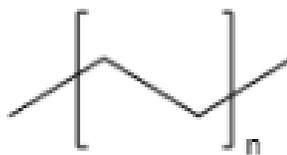


Figura 1. Estructura química del LDPE.

Otro polímero usado es el polipropileno (PP, Figura 2), el cual posee una alta resistencia a la tracción y al impacto, translucidez, baja absorción a la humedad y alta resistencia química. Pero desafortunadamente, tiene una baja resistencia a la esterilización y a la radiación.³² Es usado normalmente como envase secundario.

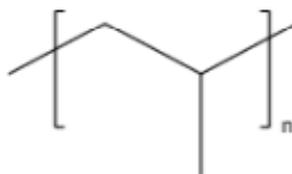


Figura 2. Estructura química PP.

Y volviendo al PVC, o poli vinil cloruro (Figura 3), este es uno de los polímeros más producidos en el mundo, teniendo una producción anual de 38,6 millones de toneladas, valor registrado para el 2020. Dentro de las cuales, el 1% es utilizado para la industria médica, lo que representa que el 40% de los dispositivos médicos son fabricados en este material.³⁵ Por lo cual es el más usado en esta industria debido a su fácil procesabilidad, bajo costo, alta resistencia a la tracción y degradación química, suavidad, translucidez, flexibilidad, fácil manejo y esterilidad.³⁶

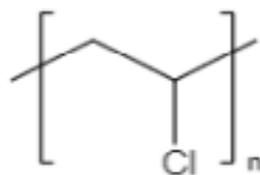


Figura 3. Estructura química PVC.

Desafortunadamente, para que este material sea apto para la mayoría de aplicaciones comerciales, incluida la médica, debe ser plastificado. Lo cual significa que se le deben adicionar compuestos químicos de bajo peso molecular, llamados aditivos, que para el caso de otorgar flexibilidad son denominados plastificantes. Entre los plastificantes más usados en el PVC está el DEHP, compuesto perteneciente a la familia de los ftalatos, el cual es un químico inodoro, incoloro, aceitoso, e insoluble en agua. Los ftalatos como el DEHP son adicionados al PVC en cantidades hasta del 50% en peso, con lo cual los envases de SIV adquieren flexibilidad y mayor maleabilidad. Aunque el DEHP es el ftalato más usado, presenta varias desventajas, ya que su interacción con la matriz de PVC es por medio de interacciones electrostáticas débiles entre los oxígenos de este y los hidrógenos del PVC (Figura 4), lo que hace que, al no ser un enlace químico, la interacción existente pueda romperse con facilidad y así el aditivo puede migrar a la sustancia con la que está en contacto.^{37,38}

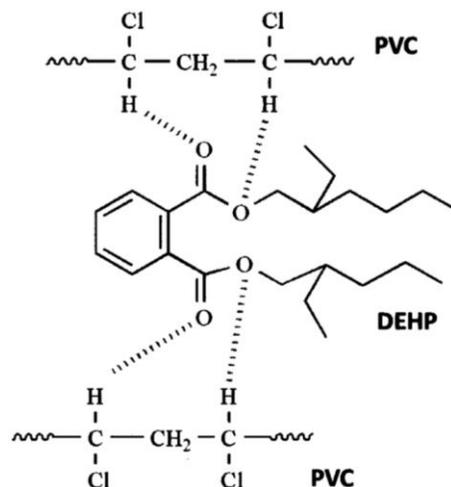


Figura 4. Algunas interacciones posibles del PVC con el DEHP.

Aunque se ha estudiado ampliamente el efecto tóxico del DEHP en varias aplicaciones,^{39,40} la información hallada específicamente para su interacción con soluciones salinas es muy poca. Entre lo que se encontró, se ha reportado que es el ftalato más ampliamente usado en envases de SIV, mostrando que entre más tiempo de almacenamiento tenga un envase de SIV, mayor es la concentración de DEHP encontrado en el líquido envasado.⁴¹ Esto confirma su migración desde el recipiente polimérico a la solución interior, incluso cuando se trata de un medio puramente acuoso. Moorhatch y Chiu estudiaron la migración de DEHP en varias soluciones cristaloides tipo IV (solución salina normal y lactato de

Ringer) envasadas en bolsas de PVC en función del tiempo de administración y de si las bolsas estaban agitadas o no. Entre los resultados obtenidos se encontró que la concentración de DEHP en bolsas no agitadas no aumentó en función del tiempo de administración y osciló entre 0,067 y 0,172 mg/mL, lo que significa una dosis de DEHP de 0,134 a 0,344 mg/día suponiendo una infusión de 2L de líquido/día. Ahora, en bolsas agitadas durante 24 h, se presentó un aumento en la concentración de DEHP en solución, en un rango entre 0,43 y 2,87 mg/mL, lo que se traduce en una dosis de DEHP para un paciente adulto de 0,86 a 5,74 mg/día si este recibe 2 L de líquido/día.⁴²

Resultados como el anterior han llevado a que se intensifique a través de los años el estudio de la presencia de ftalatos en solución, y más aún, teniendo en cuenta la gran cantidad que se añade al PVC para mejorar las propiedades del producto final.⁴³ Por lo cual, se ha identificado que el DEHP es precursor de la aparición de cáncer, problemas de fertilidad, obesidad y resistencia a la insulina. En mujeres en embarazo puede producir alteraciones en los genitales del bebe en formación, bajo peso al nacer, reducción de las hormonas sexuales y endometriosis.^{44,45} Según el comité científico de toxicidad, ecotoxicidad y medio ambiente, un niño que está expuesto a estos plastificantes por un tiempo de 3 horas diarias tiene una ingesta de 3,7 mg/kg/día, lo cual a largo plazo produce problemas de toxicidad aguda.⁴⁶ Los ftalatos son carcinógenos en animales y pueden causar muerte fetal, malformaciones y toxicidad reproductiva,⁴⁷ por lo cual es altamente preocupante que ya se haya demostrado en estudios con animales que los ftalatos atraviesan la placenta y pasan a la leche materna, por lo que la exposición prenatal y la exposición por la lactancia pueden ocurrir en humanos.

En consecuencia, a estos hallazgos, la Administración de Alimentos y Medicamentos del departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha concluido que los niños que se someten a ciertos procedimientos médicos pueden representar una población con mayor riesgo de sufrir los efectos del DEHP. Esta decisión está respaldada por tres hallazgos: 1) los niños que se someten a algunos procedimientos médicos reciben una dosis mayor de DEHP, en mg/kg, que los adultos, 2) las diferencias farmacocinéticas entre niños y adultos pueden resultar en una mayor absorción de DEHP, mayor conversión de DEHP a MEHP (uno de los metabolitos tóxicos de DEHP), y una excreción reducida de MEHP en niños en comparación con adultos, y 3) los niños pueden ser más sensibles fármaco-dinámicamente a los efectos adversos de DEHP que los adultos. Estas conclusiones son consistentes con la alcanzada por el panel

de expertos del Centro de Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana (CERHR) del Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos. Específicamente, el panel señaló que: “Los datos de toxicidad reproductiva y de desarrollo disponibles, y los datos de exposición humana limitados pero sugerentes, indican que las exposiciones humanas en esta situación se acercan a las dosis tóxicas en roedores, lo que genera una gran preocupación en el Panel de que la exposición puede afectar negativamente el tracto reproductivo masculino”.⁴²

Por todo lo expuesto anteriormente, muchos estudios se han realizado buscando un reemplazo para el DEHP. Donde uno de los candidatos es el trioctil trimelitato, más conocido como TOTM (Figura 5, izquierda), el cual presenta una menor lixiviación en los dispositivos médicos en comparación con el DEHP, por lo que es una alternativa prometedora.⁴⁸ Sin embargo, se necesitan más datos sobre peligros en la ruta de exposición intravenosa para TOTM, ya que solo se conoce su escasa absorción por vía oral. Otra alternativa prometedora es el diisononil éster del ácido 1,2-ciclohexano dicarboxílico (DINCH, Figura 5 derecha), el cual, aunque sus datos sobre toxicidad reproductiva y la disrupción endocrina necesitan ser evaluados a profundidad, se recomienda para el uso en dispositivos médicos. Finalmente, otros estudios no buscan cambiar los ftalatos, buscan cambiar el PVC, para lo cual polímeros como el etil vinil alcohol (EVA) y el PP modificado han sido estudiados.⁴⁹ Y aunque estos últimos presentan propiedades mecánicas similares al PVC, sin el problema de las lixivaciones, envases de EVA o PP para SIV, según nuestra búsqueda, no están disponibles en Colombia.

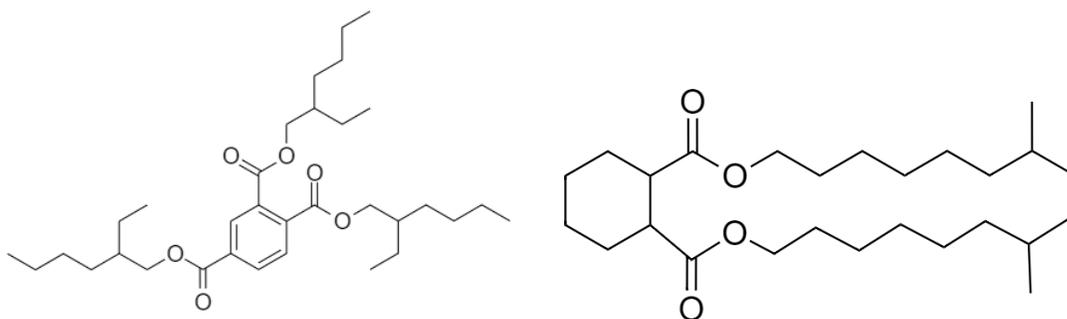


Figura 5. Estructura química TOTM (izquierda) y DINCH (derecha).

Envases de PVC plastificados con DEHP

Ya que uno de los objetivos de este trabajo es encontrar un material polimérico biodegradable que reemplace al PVC en envases para SIV, es necesario realizar una caracterización fisicoquímica y mecánica a los envases de SIV basados en PVC y por consiguiente al DEHP, teniendo en cuenta que este es el material más comúnmente usado en nuestro país. Es importante resaltar que, aunque se encuentre una amplia información sobre los peligros del DEHP, su caracterización en envases de soluciones intravenosas no es muy amplia, entre los estudios encontrados se resaltan los siguientes:

1. Identificación de ftalatos en PVC por medio de espectroscopia infrarroja (FT-IR). Esta técnica muestra la banda característica del DEHP, que al ser un éster debe presentar una señal sobre 1720 cm^{-1} , señalada en azul en la Figura 6. Adicionalmente, los análisis muestran las bandas características del PVC las cuales están en 2920 , 1254 y 720 cm^{-1} (Figura 6, señaladas en rojo).⁵⁰

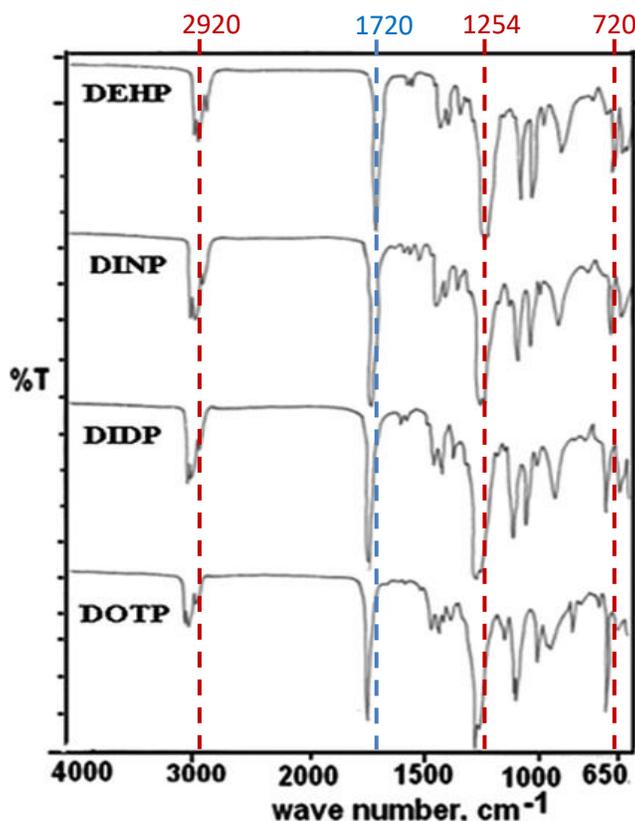


Figura 6. Espectro infrarrojo de PVC con diferentes tipos de ftalatos, entre los cuales está el DEHP (tomado de ref. 50).

2. Determinación de pérdida de masa por termogravimetría (TGA): Se encontró que a diferentes porcentajes de DEHP, la pérdida de masa en el envase de PVC era diferente, lo cual determinaba el porcentaje de DEHP que contenía la película de PVC (Figura 7). Adicionalmente por este método se determina las temperaturas de degradación tanto del DEHP como del PVC.^{51,52}

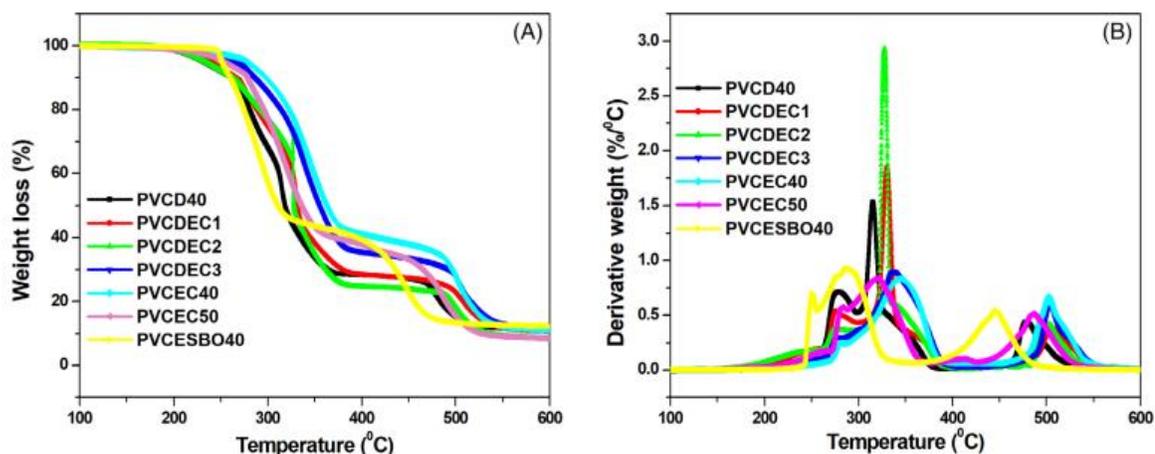


Figura 7. TGA del PVC con diferentes tipos de ftalatos. Donde se destaca la muestra “PVCD40”, la cual corresponde a PVC con 40% de DEHP (Tomado de ref. 52).

3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Por medio de esta técnica se observó como el porcentaje de DEHP influencia el cambio en la temperatura de transición vítrea (T_g , Tabla 1), teniendo así que a un mayor porcentaje de DEHP la T_g es mayor.^{53,54}

Tabla 1. Cambio en la T_g respecto al porcentaje de DEHP (Tomado de ref. 53).

w (DEPH) [%]	100	60	50	40	35	30	25	20	10	0
T_g [°C]	-80	-60	-50	-20	-10	5	10	25	55	80

4. Permeabilidad al oxígeno (OTR) y al vapor de agua (WVTR): Ya que estas propiedades determinan la facilidad con que gases como el oxígeno y el vapor de agua atraviesan en envase, lo cual puede ser altamente desfavorable en algunas ocasiones, es importante estudiarlas en envases para SIVs. Interesantemente, solo se encontró información de un valor de permeabilidad para un porcentaje de DEHP del 40% (Tabla 2).

Tabla 2. Propiedad barrera al oxígeno (OTR) y vapor de agua (WVTR) del PVC con 40% de DEHP (PVCD40) (Tomado de ref. 52).

Sample	OTR (cm ³ /m ² 24 h)	WVTR (g/m ² 24 h)
PVCD40	80.455	0

Al buscar en otras fuentes, se halló que solo esta reportado el valor de la permeabilidad al oxígeno del PVC rígido y de un PVC plastificado del cual no se tiene información sobre qué tipo de plastificante es el presente en este (Tabla 3). Es curioso observar que los valores de permeabilidad no varían entre estos dos tipos de materiales, como si el plastificante no afectara esta propiedad.

Tabla 3. Propiedad barrera al oxígeno y vapor de agua de PVC plastificado (Tomado de ref. 55).

	VINYLs	
Ethylene Vinyl Alcohol (EVOH)	0.01 – 0.15	0.8 - 2.4
Polyvinylidene Chloride (PVDC)	0.00425 - 0.57	0.025 - 0.913
DOW Saran PVDC Films	0.00425 - 0.00625	
Polyvinyl Chloride (PVC)	3.28-394	0.94 - 0.95@38C
PVC, rigid	3.28-39.4	
PVC, plasticized	39.4-394	
Polyvinyl toluene (PVT)		

5. Ensayo esfuerzo deformación: El comportamiento de esfuerzo deformación varía dependiendo del porcentaje de DEHP que se encuentre en los envases, pasando así de un estado termoplástico en el cual se observan la zona elástica, plástica y de fractura para porcentajes bajos de DEHP, hasta un comportamiento completamente dúctil a altos porcentajes de DEHP. ^{51,52} Para los SIVs es de gran importancia tener un comportamiento dúctil, ya que al estar en constante manipulación y al contener líquidos en su interior se espera que estos no se fracturen fácilmente y puedan soportar la presión de vapor generada por el agua cuando son calentados.

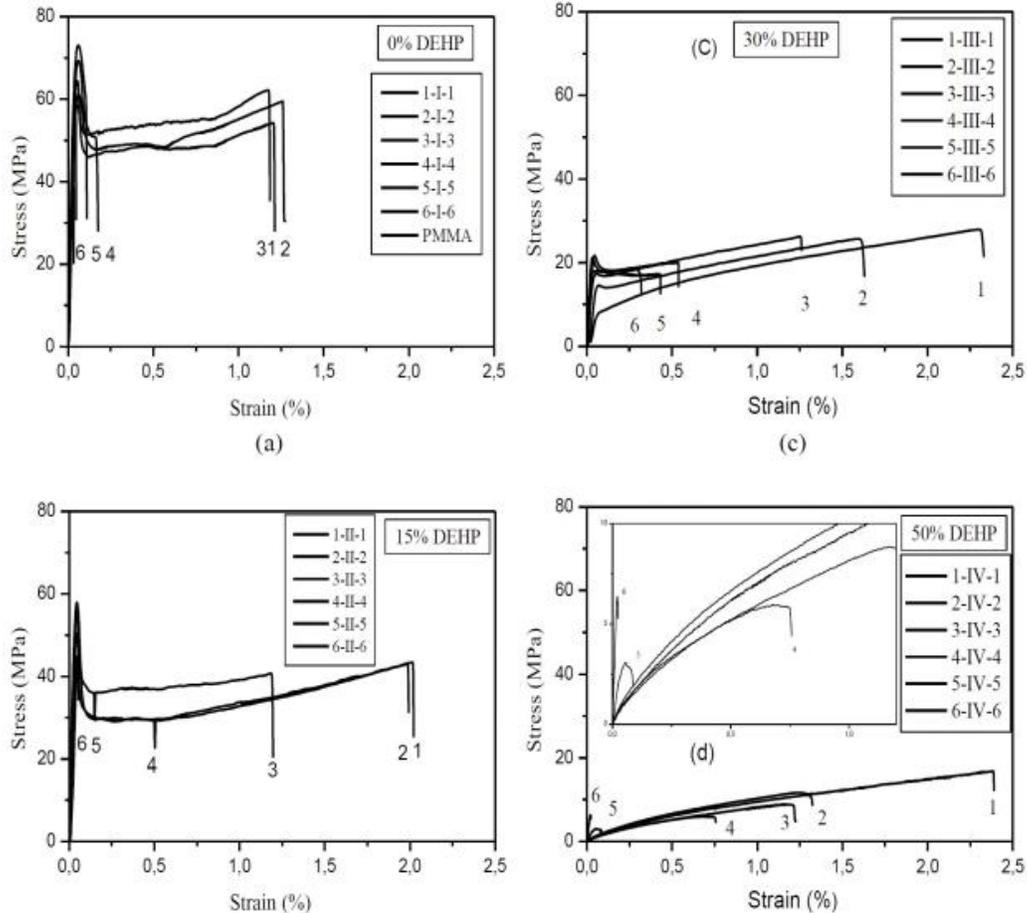


Figura 8. Ensayo esfuerzo deformación del PVC con diferentes porcentajes de DEHP. Donde la cantidad de DEHP varía en cada una de las muestras como; 0%DEHP (1-I-1), 15%DEHP (1-II-1), 30%DEHP (1-III-1) Y 50% DEHP (1-IV-1) (Tomado de ref. 51).

6. Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS): Esta técnica es la más utilizada para la identificación de plastificantes en materiales poliméricos, ya sea en los dispositivos médicos como en los envases para alimentos. Aunque se buscó información sobre esta técnica específicamente para la identificación de plastificantes de la familia de los ftalatos en envases de soluciones intravenosas, solo se halló un artículo.⁵⁶ Debido a la poca información sobre la identificación en estos envases, se buscó información de análisis de migración de ftalatos en dispositivos médicos y en envases de alimentos.²⁶

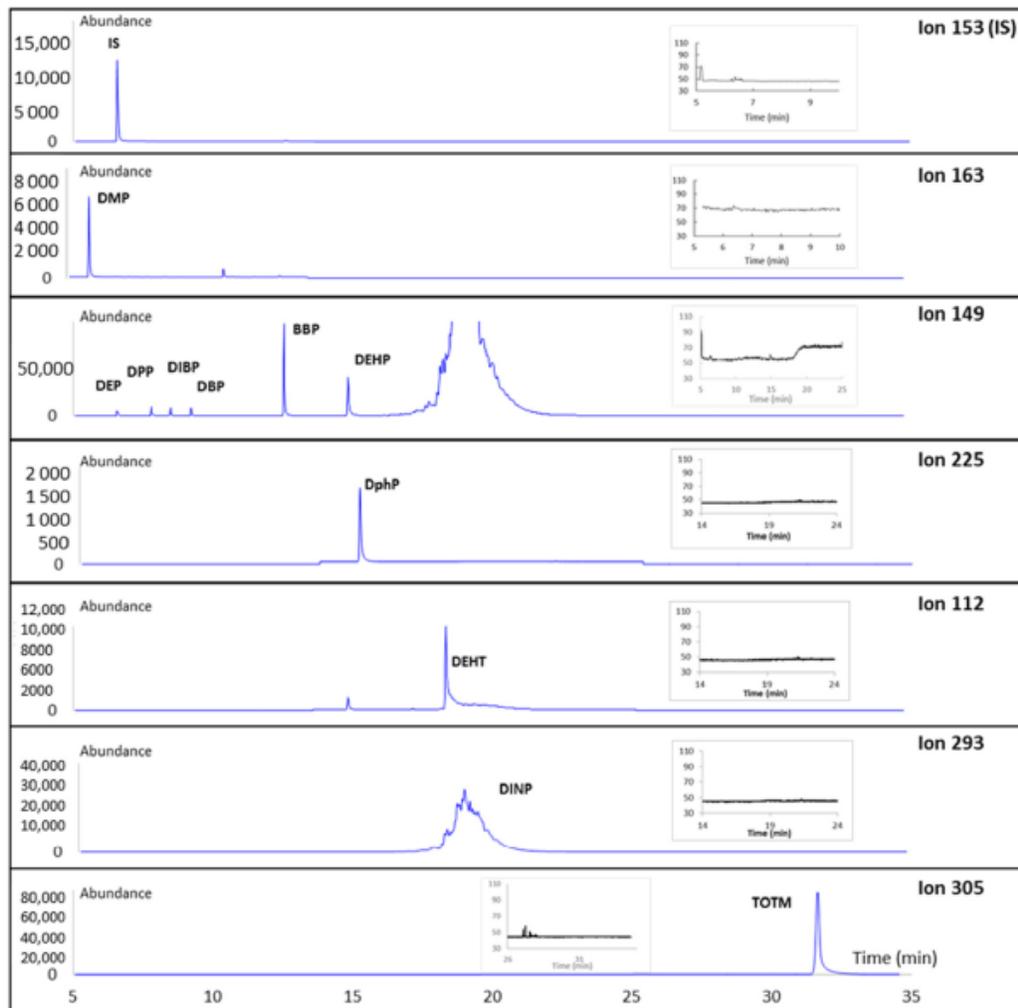


Figura 9. Identificación de 12 tipos de ftalatos por GC-MS (Tomado de ref.79).

Como se puede apreciar en la figura 9, la técnica GC-MS es de las más adecuadas para la identificación de este tipo de plastificantes ya que cada molécula tiene un fragmentograma de masas diferente, lo que hace que se pueda diferenciar de forma eficiente el que se puede llegar a tener en el envase.

Habiendo mostrado las propiedades fisicoquímicas y mecánicas más importantes en un envase de SIV, es importante mostrar ahora cuales envases basados en PVC se encuentran en el país. Según el Invima para el año 2022 (Anexo 1) se tiene en vigencia convenio en el país para la fabricación y venta de SIVs por parte de las marcas BAXTER S.A, FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S Y VITALIS S.A. Para las cuales sus envases son fabricados en PVC plastificado.

Como este trabajo fue en conjunto con el Instituto Materno Infantil de Bogotá, lo primero que se analizó fue cuál de las siguientes marcas era la utilizada en dicho instituto.

Métodos de calentamiento de los envases de soluciones intravenosas

A inicios de la década de los sesenta ante la consciencia de la hipotermia, el calentamiento de las soluciones intravenosas se inició en las salas de reanimación, salas de cirugía y en los servicios de urgencias de los hospitales.⁵⁷ La hipotermia generalmente pasa inadvertida, es subestimada y se valora poco, quizás solo en el 10% de los casos es tomada en cuenta, aunque esta sea prevenible.^{58,59}

Y ya que las soluciones salinas intravenosas normalmente son almacenadas a temperaturas menores al ambiente, para extender su tiempo de almacenamiento, y luego suministrar el fluido que contienen, se debe aumentar la temperatura del líquido interno en un rango entre 37-40 °C. Temperatura a la cual debe ingresar al organismo equiparando la temperatura corporal normal. Si no se administra entre este rango de temperaturas, se puede presentar una hipotermia en el cuerpo la cual puede ser perjudicial para el paciente, en especial mujeres embarazadas, las cuales son muy sensibles a estos cambios.⁶⁰ Por lo tanto, el calentamiento de las SIVs es esencial para evitar hipotermia moderada o severa. Idealmente el calentamiento de las SIVs se debe realizar en equipos diseñados para tal fin, como los mostrados en la Figura 10.



Figura 10. Gabinete de calentamiento, sistema de calentamiento de fluidos Rager y microondas domestico; equipos usados para el calentamiento de las SIVs.

Pero desafortunadamente su costo, es el responsable de que estos equipos no sean ampliamente usados en nuestro país, y en su lugar los centros de atención en salud usen hornos microondas convencionales (hornos domésticos) como la herramienta única para calentar las SIVs. Y aunque existe una metodología matemática (ecuación 1) para obtener el tiempo de calentamiento de forma teórica,⁶¹ la cual está en función del calor específico del agua ($C_{p_{H_2O}}$) a 20°C (4,2 kJ/kg*K), y una constante (Cte) de ajuste establecida de 1,1, esta define que para una solución salina normal (NaCl al 0,9%) de 1L su calentamiento debe ser por 2,5 minutos, con lo cual se llega a una temperatura de 40 °C (temperatura que tampoco es medida a final de proceso en los centros de salud). Aunque este es solo un valor aproximado debido a que el tiempo de calentamiento puede variar dependiendo de la temperatura ambiente, la potencia del microondas y del volumen de la solución intravenosa.

$$\text{Tiempo de calentamiento (s)} = \frac{\text{Volumen SIVs (mL)} * C_{p_{H_2O}} \left(\frac{J}{gK}\right) * (T_{\text{corporal}} - T_{\text{ambiente}})(^{\circ}C) * Cte \text{ ajuste de potencia}}{\text{Potencia del microondas (W)}}$$

Ecuación 1. Tiempo de calentamiento SIV.⁶¹

Es importante tener en cuenta que los líquidos que contienen dextrosa no deben calentarse de esta manera, ya que la glucosa se puede caramelizar si no hay un control adecuado de temperatura. Adicionalmente, no se recomienda el calentamiento de estos líquidos si están en botellas de vidrio, ya que este método no es seguro.⁶²

Algunas de las ventajas del calentamiento por microondas es que es rápido, limpio, eficiente y se ha recomendado como un complemento eficaz en el tratamiento y la prevención de la hipotermia en la reanimación. Sin embargo, el calentamiento descontrolado puede provocar un sobrecalentamiento del líquido que, en un paciente vulnerable bajo anestesia, puede provocar quemaduras graves.⁶³ Adicionalmente, se debe tener en cuenta lo anteriormente resaltado, que la radiación puede llegar a provocar filtración de los plastificantes en la solución.^{64,65}

En conclusión, el calentamiento por microondas de fluidos intravenosos puede ser un medio seguro, simple, barato y eficaz de calentar fluidos para reanimación, pero se debe tener cuidado en su uso y cuidado para garantizar que se alcance una temperatura segura.⁶⁶ Sin embargo, algunos fabricantes de fluidos intravenosos, han establecido las siguientes pautas para los clientes que deseen calentar las soluciones: “No se recomienda el uso de radiación de microondas para calentar o descongelar soluciones. En su lugar, recomendamos el uso de gabinetes de calentamiento de temperatura controlada. Las soluciones intravenosas de volúmenes de 150 mL o mayores pueden calentarse en sus sobres de plástico a temperaturas que no excedan los 40 °C, y por un período no mayor a 14 días”.⁶⁷ Lo cual sugiere que estos fabricantes, tienen preocupación sobre la implicación que tiene el uso de microondas en el proceso de lixiviación de aditivos, especialmente ftalatos, cuando se calientan envases de PVC. Desafortunadamente, no se conocen estudio hechos por la industria de envases o la academia sobre estas implicaciones, de allí la importancia de este trabajo de maestría desarrollado en la Universidad Nacional de Colombia.

Materiales biodegradables para la construcción de envases para SIVs

La contaminación derivada del consumo de plásticos es considerada como uno de los problemas globales más críticos, el cual afecta los ecosistemas, tiene efectos sobre el cambio climático, e incide en el agotamiento de los recursos naturales. Aunque aún no se tiene una solución a este problema, es claro que esta implica un alto compromiso académico, social e industrial. Se estima que el 39.6% del plástico producido mundialmente se destina al envase y empaquetamiento.⁶⁸ Aunque la mayor preocupación de los contenedores de PVC plastificado es la migración de los aditivos hacia las sustancias con las que está en contacto. Otra gran preocupación es la contaminación que estos producen en su disposición final, debido a que generalmente son incinerados y sus residuos son productos clorados que quedan expuestos al medio ambiente.⁶⁹ En el año 2009 el ministerio de ambiente, vivienda y desarrollo territorial colombiano en la resolución 482 estableció “se reglamenta el manejo de bolsas o recipientes que han contenido soluciones para uso intravenoso, intraperitoneal y en hemodiálisis, generados como residuos en las actividades de atención de salud, susceptibles de ser aprovechados o reciclados”. Por lo cual la empresa BAXTER™ instauró su política de economía circular en el país llamada “PVC en movimiento” con el objetivo de reciclar el PVC de sus envases de soluciones intravenosas con ayuda de diversas instituciones de salud. Aunque dicha política empezó en el 2021, su alcance ha sido bajo ya que solo se ha desarrollado en Cartago, Valle del Cauca; ciudad en la que tienen su planta de producción en el país.⁷⁰

Por lo tanto, y teniendo en cuenta que son catalogados como medioambientalmente amigables, los polímeros biodegradables se presentan como una alternativa para disminuir la cantidad de residuos plásticos mundiales. Dentro de estos, la familia de los polihidroxicanoatos (PHA), especialmente el poli 3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato (PHBV) debido a su origen biológico, y su tiempo de degradación menor a un año, buenas propiedades de barrera, biocompatibilidad, nula toxicidad e inactividad química (Figura 11),⁷¹ lo convierte en altamente atractivo como posible reemplazo de polímeros sintéticos de altísimo consumo como es el PVC. Sin embargo, el PHBV presenta problemas para su procesamiento, especialmente por extrusión, debido a que justo después de su temperatura de fusión (170-180 °C) comienza su degradación térmica (195°C), por lo cual

el control de temperatura deber ser muy cuidadoso.⁷² Adicionalmente, presenta alta fragilidad, lo que lleva a que el material se fracture con facilidad y sea una limitante en su uso.⁷³

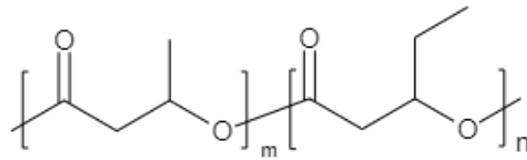


Figura 11. Estructura química del PHBV

2. Trabajo en conjunto con el Instituto Materno Infantil (IMI)

En el IMI, actual hospital La Victoria Sede 2, el doctor Pedro José Herrera Gómez¹, médico anestesiólogo institucional en las salas de parto y cirugía, durante su práctica institucional notó lo frecuente que era la hipotermia corporal. Entonces decidió desde hace más de 40 años que, ante el riesgo y la prevalencia de la hipotermia en pacientes de ginecología, obstetricia, neonatología, pediatría, y durante su estancia transitoria en las salas de cirugía, iniciar el calentamiento de las soluciones a infundir por vía venosa con la finalidad de evitar el riesgo o disminuir la frecuencia y la intensidad de la hipotermia corporal.

De las conversaciones entre el Dr. Herrera Gómez y el Dr. Luis Carlos Méndez Córdoba², se percibieron y concretaron las siguientes informaciones, razonamientos y preocupaciones:

En la época de inicio de esta conducta, las soluciones estaban contenidas en frascos de vidrio y el calentamiento se hacía al baño María en recipientes metálicos colocados en estufas eléctricas. Esta práctica evolucionó a que las soluciones actualmente son contenidas en envases plásticos, su calentamiento se realiza utilizando hornos microondas de potencia estándar, y cada bolsa plástica de la solución se calienta durante 50s a 100s.⁷⁴ El uso del calentamiento de las soluciones intravenosas, que debería ser una de las normativas en conjunto con otras, no es uniforme o de consenso entre los anestesiólogos.

¹ Anestesiólogo de la Universidad Nacional de Colombia, Epidemiólogo de la Universidad del Rosario y Docente Universitario de la Universidad del Bosque

² Pediatra, Perinatólogo-Neonatólogo y Profesor Asociado de la Universidad Nacional de Colombia

El calentamiento debe lograr una temperatura de la solución mayor a 29°C y hasta 40°C para garantizar un rango entre 35°C a 37°C.⁵⁸ Al ingresar esta solución a la vena, se debe tener en cuenta que la solución calentada pierde temperatura por la exposición al ambiente en la bolsa y al pasar por el sistema de conducción desde la bolsa hacia el paciente.^{57,74}

El volumen de la solución y el tiempo de infusión usuales durante un parto o una cesárea con o sin esterilización quirúrgica, oscila entre 500 a 2000 mL durante 30 a 90 minutos. Este aporte se hace para mantener una vía venosa y para reponer las pérdidas medidas o calculadas con fluidos a temperatura corporal.⁷⁴

Un efecto adverso de esta conducta del calentamiento es la flebitis o inflamación de la vía venosa, que se produce por el calentamiento rápido o excesivo de la solución. Pensando en otros efectos adversos secundarios al almacenamiento en envases plásticos o el calentamiento de los líquidos contenidos en ellos, nos planteamos que el solo almacenamiento o el calentamiento, o los dos mecanismos incluyendo la rapidez del calentamiento o la temperatura final de la solución, pudieran afectar la relación entre el envase y su contenido.

La preocupación primordial es que se pudiera inducir el desprendimiento del o los aditivos usados para flexibilizarlo. Es probable que estos elementos o compuestos químicos al ser desprendidos del plástico contaminen la solución contenida en ellos, la que al ser infundida a la mamá por vía venosa y por ello de forma sistémica, pudieran ser infundidos también al feto, generando en la diada los riesgos inherentes del depósito de estos aditivos a nivel humano materno y fetal.

Estos factores, el uso de envases plásticos y el calentamiento del envase y su contenido, y sus riesgos, el desprendimiento de los aditivos y su depósito en la mamá y el feto, son las preguntas, preocupaciones y determinantes de esta investigación para definir si este desprendimiento ocurre; cuál o cuáles son?, cuál o cuáles son sus concentraciones?, si el riesgo es inherente?, y si la concentración del o los aditivos son significativas o de riesgo para la salud del adulto o mamá y del fruto de la procreación y la gestación?.

Al entender los comentarios y las preocupaciones por parte de los doctores Pedro José Herrera Gómez y Luis Carlos Méndez Córdoba, se empezó el trabajo en conjunto con el IMI y el grupo de investigación en Macromoléculas, de la Universidad Nacional de

Colombia - Sede Bogotá. En busca de la posible migración de plastificantes desde el envase hacia la solución intravenosa con la que está en contacto.

Por lo tanto, este trabajo se desarrolló, en su fase inicial, en el Instituto Materno Infantil – hospital La Victoria sede II o Materno Infantil, que está ubicado en Bogotá, en el barrio San Bernardo, en la esquina de la Calle 1 y la Carrera 10 (Figura 12).

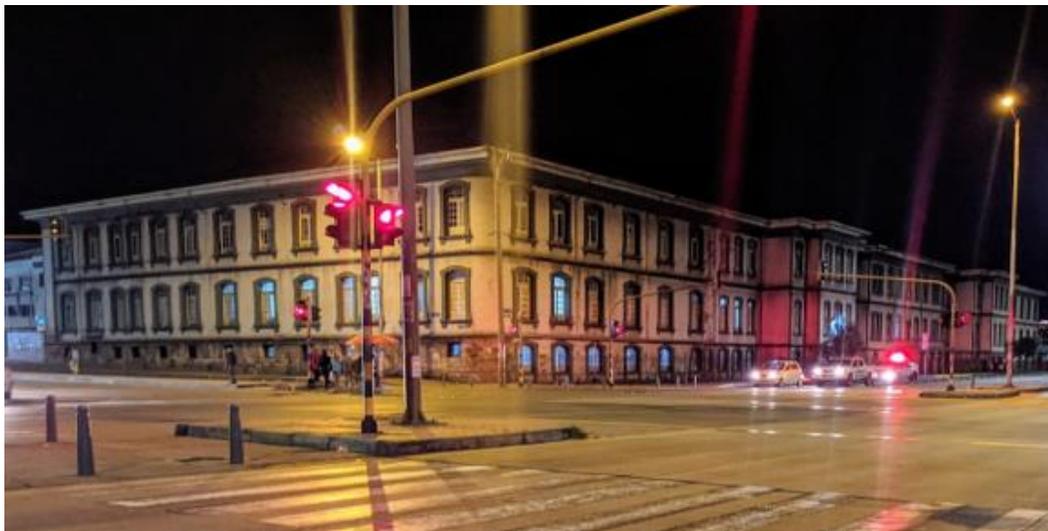


Figura 12. Vista lateral del IMI tomada de Google maps.

Entre sus instalaciones se encuentran varias imágenes alusivas a la labor realizada por su personal médico, entre estas destaca el siguiente mural que representa el nacimiento (Figura 13).



Figura 13. Mural en honor a la maternidad

En el hospital con la guía de los Doctores Pedro José Herrera Gómez y Luis Carlos Méndez Córdoba, se visitaron:

Las salas de nacimiento parto y cesárea (Figura 14). En las cuales se aprecian las condiciones de inocuidad, ambientación e instrumentación de estos espacios.



Figura 14. Salas de nacimiento del IMI, parto (izquierda) y cesárea (derecha).

En la Figura 15 se observan las salas neonatales de adaptación y procedimientos (reanimación) y las salas de observación y monitoreo, salas en las cuales se brindan los

cuidados iniciales a los bebés luego de su nacimiento y a las madres luego del procedimiento de parto.

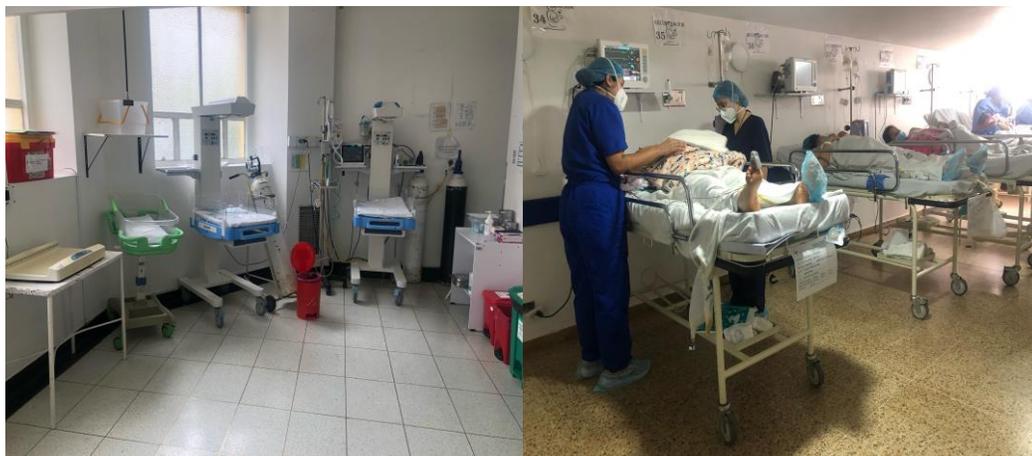


Figura 15. Salas neonatales: adaptación y procedimientos (izquierda) y observación y monitoreo (derecha).

La farmacia, que funciona como bodega de almacenamiento para las SIVs, permanece a temperatura ambiente, tal como se detalla en la Figura 16.

De manera que la visita al IMI se realizó con el objetivo de conocer las metodologías de calentamiento de SIVs, y las realidades y circunstancias de los servicios que rodean el almacenamiento, y uso de las soluciones cristaloides suministradas vía venosa a los pacientes, en especial a las mujeres gestantes, durante el trabajo de parto y el nacimiento, y su observación monitorizada posterior.

De las visitas realizadas se definieron y compilaron distintas variables y datos (Tabla 4), los cuales nos dan la suficiente información de los detalles concurrentes en el manejo de las soluciones cristaloides intravenosas.



Figura 16. Almacenamiento en farmacia. A. depósito de medicamentos, B. termómetro e higrómetro. C. embalaje SIVs)

Tabla 4. Características de las SIVs, su almacenamiento, calentamiento y uso.

Soluciones cristaloides	Observaciones
Volumen soluciones cristaloides usadas (mL)	500
Tiempo de almacenamiento en bodega (días)	Según disponibilidad y fecha de vencimiento
Forma de almacenamiento	Contenedores plásticos duros.
Temperatura almacenamiento en bodega (°C)	Ambiente entre 16 a 22
Forma de calentamiento	Horno microondas. Potencia 700 watts.
Tiempo de calentamiento (s)	60, 90 y 120. Según criterio del personal de salud.
Temperatura sala de partos (°C)	15 a 22
Tiempo de suministro del líquido desde su calentamiento a la exposición a mujeres en el parto (min)	0 a 10
Tiempo de vaciado de la SIVs en el cuerpo de la mujer durante el parto (min)	30
Cantidad de soluciones administradas	La cantidad de soluciones viene dada por el estado de código rojo (Figura 17)

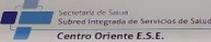
En las instalaciones es posible encontrar un poster de 1m x 75cm del estado de “código rojo”, el cual se usa para identificar los estados de alerta y el manejo adecuado de los pacientes. De manera que, por ejemplo, para una mujer con pulso entre 101 – 120 y con presión arterial sistólica entre 70 – 79, es necesario colocarle entre 1,5 y 2 L de SIV.

SUBRED INTEGRADA DE SERVICIOS DE SALUD CENTROORIENTE
ESTIMACIÓN DE LAS PÉRDIDAS DE ACUERDO CON LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE CHOQUE

PERDIDA DE VOLUMEN (%) Y ML PARA UNA MUJER ENTRE 50-70KG	SENSORIO	PERFUSIÓN	PULSO	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MM/HG)	GRADO DEL CHOQUE
10-15% 500-1000 mL	Normal	Normal	60-90	> 90	Compensado
16-25% 1000-1500 mL	Normal y/o agitada	Palidez, frialdad	91-100	80-90	Leve
26-35% 1500-2000 mL	Agitada	Palidez, frialdad, más sudoración	101-120	70-79	Moderado
> 35% > 2000mL	Letárgica o inconsciente	Palidez, frialdad, más sudoración y llenado capilar > 3segundos	> 120	< 70	Severo

Baskett PJ. ABC of major trauma. Management of hypovolemic choque. BMJ. 1990; 300:1453-7

INDICE DE CHOQUE: Frecuencia Cardiaca/Tensión Arterial Sistólica. SEVERO: Mayor a 1.



Secretaría de Salud
Subred Integrada de Servicios de Salud
Centro Oriente E.S.E.



ALCALDÍA MAYOR DE BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ MEJOR PARA TODOS

Figura 17. Esquema código rojo usando en el IMI.

Con esta información de la visita al IMI se recogieron los datos de partida para el análisis de las SIVs, con los volúmenes utilizados, forma y tiempos de calentamiento; y los envases que las contienen.

3. Determinación de los materiales presentes en los envases de soluciones cristaloides intravenosas por medio de pruebas químicas, físicas y mecánicas

Este capítulo inicia con la identificación del empaque y envase de las soluciones cristaloides de NaCl al 0,9% utilizadas en el IMI, suministradas a las pacientes durante el momento del nacimiento y parto. Posteriormente se realizan caracterizaciones fisicoquímicas y mecánicas tanto al empaque como al envase con el objetivo de identificar el material del cual están realizados. Por último, se realiza un análisis sobre si los resultados obtenidos son similares a los encontrados en bibliografía.

3.1 Desarrollo metodológico

3.1.1 Materiales

- Solución cristaloides
Cloruro de sodio al 0,9% (NaCl al 0,9%). Marca comercial, volumen 500 mL, forma de suministro intravenoso, de venta comercial.

3.1.2 Metodologías de caracterización

- Inspección visual
Se diferencia entre el empaque y el envase en el que viene la solución NaCl al 0,9% y se resalta la información suministrada por el fabricante.
- Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Se usó un espectrofotómetro Shimadzu IRPrestige-21 a temperatura ambiente en porcentaje de transmitancia en la región de 4000-600 cm^{-1} con el accesorio de ATR con punta plana, para el análisis de la película del empaque y del envase.

- Análisis termo gravimétrico (TGA)

El estudio térmico fue realizado usando un TGA marca *TA instruments*. El peso de las muestras analizadas fue de 14 mg, el experimento se realizó en una atmosfera de nitrógeno al 99,9% con flujo de 90 mL/min desde temperatura ambiente hasta 550°C con una rampa de calentamiento de 10°C/min. El equipo se operó bajo la norma ASTM E1131.

- Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se usó un calorímetro diferencial de barrido marca *TA instruments*. Las muestras analizadas tenían un peso aproximado de 5 mg, sus condiciones de ensayo fueron en atmosfera inerte de nitrógeno a un flujo de 80 mL/min con rampa de calentamiento de -90 a 130°C a una velocidad de 10°C/min y con rampa de enfriamiento de 130 a -90°C a velocidad de 10°C/min. El equipo se operó bajo la norma ASTM D3418.

- Esfuerzo deformación

Se realizaron en una máquina de ensayos universales Shimadzu AG-IS para el envase y empaque de las soluciones cristaloides siguiendo la norma ASTM D882 con una celda de carga de 50kN, a una velocidad de desplazamiento de 500 mm/min, usando probetas rectangulares (100mm x 10mm) y una longitud calibrada promedio de 80mm.

- Permeabilidad al vapor de agua

Se realizó colocando las películas del envase en celdas de aluminio con un diámetro de 4 cm, las cuales contenían agua destilada. Se pesaron diariamente cada una de las celdas con el fin de determinar la pérdida de agua a través de los días. Se colocaron en una cámara con humedad relativa al 60% y temperatura de 23°C durante 5 días. Este ensayo se realizó bajo la norma ASTM E096.

- **Permeabilidad al oxígeno**

Se realizó colocando las películas en una celda de aluminio con un diámetro de 8 cm, la cual tiene válvulas que permiten el ingreso y salida de gases. Inicialmente se mide el contenido de oxígeno inicial en la celda por medio de una placa de platino, posteriormente se comienza a desplazar el oxígeno de la celda con la inyección de nitrógeno. Cuando el contenido de oxígeno en la celda sea cercano a 0 se cierran las válvulas. La celda se coloca en una cámara con humedad y temperatura fijas (60% y 20°C respectivamente) y se mide el contenido de oxígeno durante cinco días. Este ensayo se realizó bajo la norma ASTM D3985.

- **Estereoscopia**

Se usó un estereomicroscopio, marca Nikon, modelo SMZ800, con una pantalla para la captura y dimensionamiento de imágenes, modelo DS-L3, calibrado con un micrómetro análogo cuya resolución es de 0,001 mm, marca Mitutoyo.

3.2 Resultados y análisis de resultados.

3.2.1 Inspección visual

Las soluciones cristaloides marca comercial vienen en una presentación de un envase de PVC grado médico el cual es protegido por un empaque del cual no dan ningún tipo de información (Figura 18). Entre la información brindada por el fabricante sobre las soluciones cristaloides se resalta el nombre comercial de estas, su fecha de fabricación y vencimiento, su composición química, su almacenamiento y precauciones, registro INVIMA y lugar de fabricación (Figura 19).

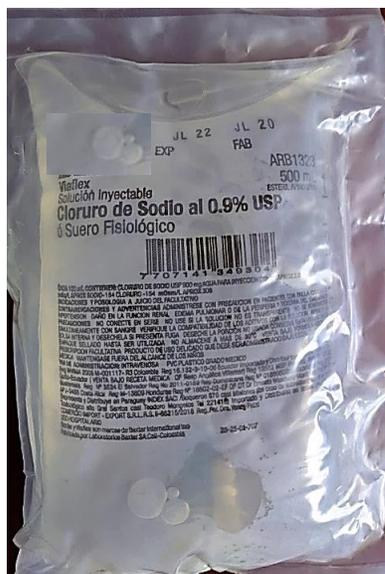


Figura 18. Inspección visual NaCl al 0,9%

Adicionalmente se evidencia que el envase presenta una capa lisa y translúcida en la parte frontal en la cual está toda la información mencionada anteriormente y una zona posterior opaca y rugosa.

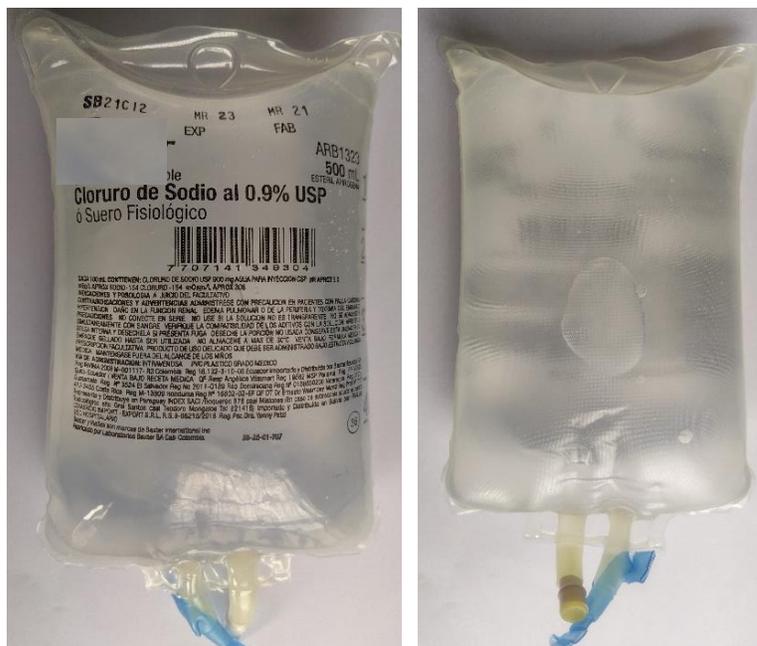


Figura 19. Cara frontal (izquierda) y posterior (derecha) envase comercial.

Lo primero que se encontró al realizar esta inspección visual, es que el fabricante informa que el material del envase de estas soluciones es PVC “grado médico”, cuyo nombre industrial es (PVC PL146). Del cual solo se encontró que es un PVC plastificado. Según los estudios realizados por el fabricante, este material no ha presentado ningún efecto tóxico en animales y la cantidad máxima que se puede filtrar de un ftalato a la solución cristaloides son 5 ppm.⁷⁵ Adicional a esto, recomiendan no almacenar este tipo de soluciones a más de 40°C. Basado en esto se buscaron artículos en los cuales se caracterizarán este tipo de envases para entender mejor su comportamiento y la cantidad de plastificante que contiene este PVC.

3.2.2 Espectroscopia infrarroja (FT-IR)

Por medio de esta caracterización se obtuvo una primera idea del material del que estaba fabricado tanto el empaque como el envase. Ya que esta espectroscopia permite obtener espectros que pueden ser relacionados con la presencia de grupos funcionales en la estructura química, y además se considera que no hay dos compuestos químicos con el mismo espectro infrarrojo. Por lo cual, al obtener un espectro, este se puede comparar contra un base de datos de espectros y así, mediante la comparación de la posición e intensidad de las bandas, el equipo puede mostrar a que compuesto pertenece el espectro obtenido.

El primero en analizar fue el empaque (Figura 20) y el espectro obtenido se comparó con la base de datos del equipo denominada *IR spectrum*, se obtuvo una similitud del 96% con el espectro de polietileno.

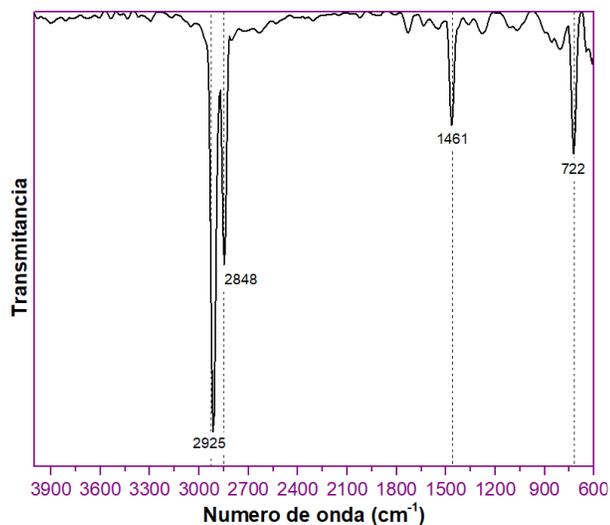


Figura 20. Espectro infrarrojo del empaque comercial.

Al buscar este espectro en la bibliografía (Figura 21),⁷⁶ se encontró que la posición e intensidad de las señales coincidía en más del 90% con el espectro del LDPE. Se observaron las mismas bandas representativas en los 2925 cm^{-1} y 2848 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C-H de compuestos alifáticos. Y bandas en los 1461 cm^{-1} y 722 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de deformación del enlace CH_2 .⁷⁷

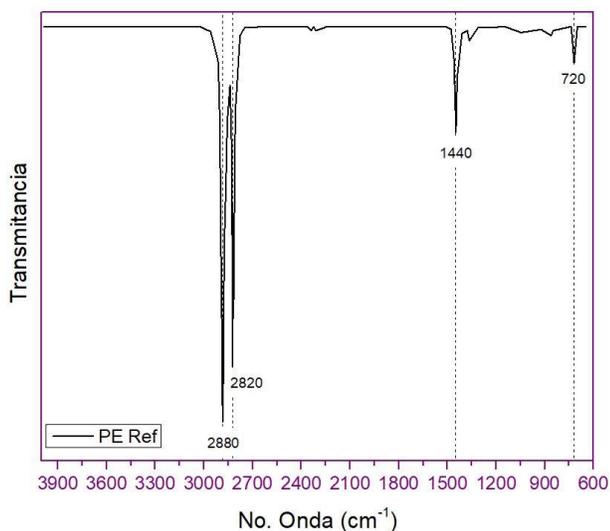


Figura 21. Espectro infrarrojo para el polietileno (LDPE) (Tomado de ref. 76)

Siguiente a eso, se determinó en primera instancia si el PVC “grado médico” que se referencia en la información suministrada por el fabricante era solo PVC o contenía algún tipo de plastificante. Por lo cual se analizaron las dos caras del envase con el objetivo de determinar si eran del mismo material (Figura 22).

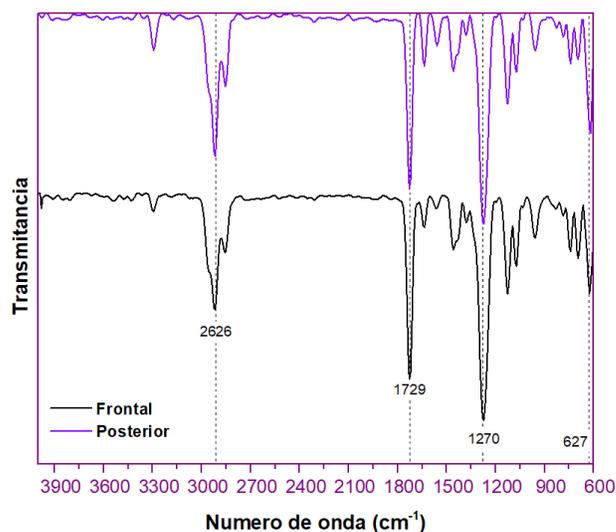


Figura 22. Espectro infrarrojo cara frontal y posterior envase comercial.

De manera, que se obtuvo un 90% de coincidencia por parte del programa IR spectrum entre el espectro experimental y el espectro reportado para PVC + DEHP. Se encontró que las bandas características del PVC (1426 cm^{-1} : enlace $\text{H}_2\text{C-Cl}$, 1254 cm^{-1} : enlace HC-Cl , 960 cm^{-1} : enlace C-H y 720 cm^{-1} : enlace C-Cl) y la banda del DEHP (1720 cm^{-1} : enlace C=O) reportados en la literatura coincidían en posición en intensidad con los encontrados experimentalmente en el empaque del SIV. Adicional a esto se observó que las dos caras del envase presentaban el mismo espectro de FT-IR, por lo que se concluyó que estas tienen en su composición el mismo material.

Es importante resaltar que hasta este momento solo se podía saber que el material del envase era un PVC plastificado, pero no era totalmente comprobado que el ftalato usado como plastificante era DEHP. Esto debido a que todos los plastificantes de la familia de los ftalatos presentan la misma señal de C=O alrededor de 1720 cm^{-1} , ya que su estructura química base es el éster del ácido ftálico (Figura 23).

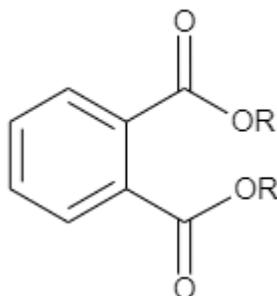


Figura 23. Estructura general de los ftalatos. Donde la letra “R” indica que allí puede estar unido al oxígeno cualquier tipo de cadena conformada por carbonos e hidrógenos.

3.2.3 Termogravimetría (TGA)

Se realizó esta caracterización al envase para identificar la pérdida de masa de este a través del aumento de temperatura y así poder saber el porcentaje de plastificante presente en este. Además de conocer las temperaturas de descomposición de los materiales presentes y así determinar si las dos caras del envase presentaban el mismo comportamiento térmico.

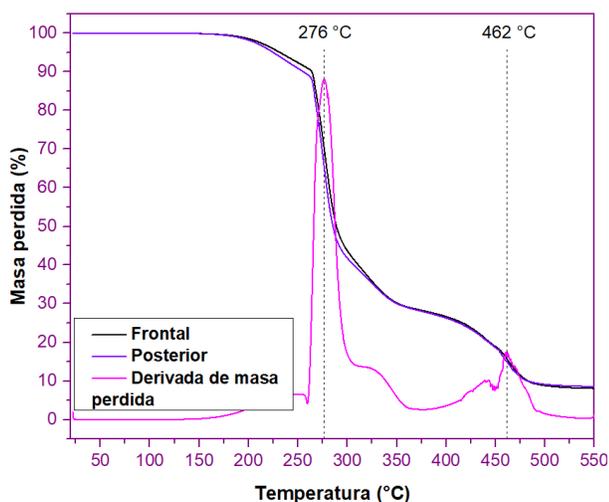


Figura 24. Termograma cara frontal y posterior envase comercial.

Al analizar los resultados del TGA, se observó que las curvas para las caídas de masa de las dos caras del envase eran las mismas, lo cual indica que el porcentaje de plastificante era el mismo en las dos caras del empaque (43%). Adicional a esto al hacer la operación

matemática “derivada” para la masa perdida, nos dieron dos valores de temperatura los cuales corresponden a la descomposición de dos compuestos (Figura 24).

Al revisar en la bibliografía sobre análisis termogravimétrico para envases de PVC plastificado, se encontró un artículo en el que se analiza el cambio en el porcentaje de pérdida de masa dependiendo del porcentaje de DEHP.⁵¹ En ese trabajo se reporta una primera caída de masa sobre los 276°C, el cual es asignado a la degradación del plastificante, y una segunda caída de masa sobre 462°C correspondiente a la degradación del PVC.⁵⁴

Para determinar el porcentaje de plastificante, se tomó la curva obtenida de la cara frontal del envase comercial (curva experimental) y se comparó con las presentadas en el artículo “*The effect of di-(2-ethyl hexyl) phthalate (Dehp) as plasticizer on the thermal and mechanical properties of pvc/pmma blends*”.⁵¹ Para los porcentajes de 0, 15, 30, 50 y 100 de DEHP (curvas tomadas de la referencia) este análisis comparativo de las diferentes curvas (Figura 25) lleva a indicar que el empaque comercial tiene entre un 30 y 50% de ftalatos, como plastificante.

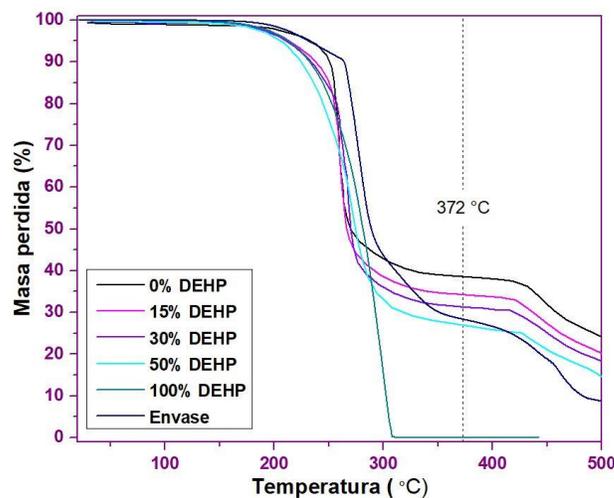


Figura 25. Curva pérdida de masa a diferentes porcentajes de DEHP (Tomado de ref. 51)

Para confirmar esto, se realizó una interpolación lineal entre los distintos valores reportados de porcentaje de DEHP y su porcentaje de pérdida de masa en los 372°C (Tabla 5), para así obtener qué el porcentaje de plastificante presente en el envase comercial era de 43%, con un R^2 (coeficiente de determinación) del 0,97.

Tabla 5. Porcentaje de masa perdida a los 372°C para los diferentes porcentajes de DEHP⁵¹ y del envase comercial cara frontal.

Cantidad de DEHP (%)	Masa perdida (%)
0	40
15	34
30	31
50	27
Envase comercial	28

3.2.4 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizó esta caracterización a las dos caras del envase con el fin de determinar las temperaturas de transición vítrea (T_g) y de cristalización (T_c) de estas, y así de forma indirecta, también obtener el porcentaje de plastificante presente en el envase.

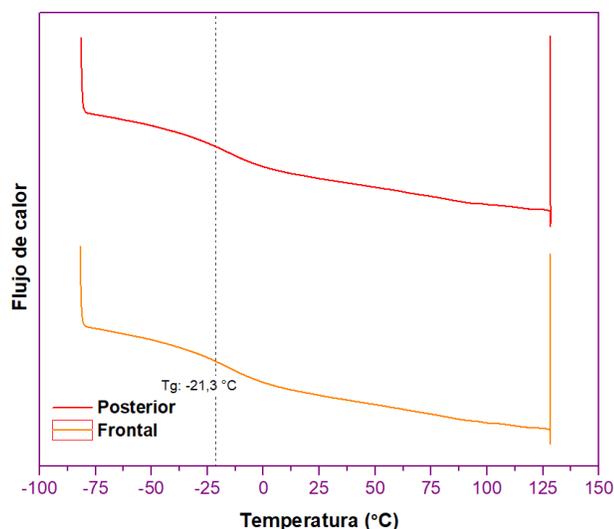


Figura 26. DSC de la rampa de calentamiento de la cara frontal y posterior del envase comercial.

Como se observa en la Figura 26, cuando se realiza el calentamiento desde -90 °C a 130 °C , se presenta una inflexión en la curva sobre $-21,3\text{ °C}$, inflexión que indica la presencia de un T_g . Resultado encontrado tanto para la cara frontal y posterior. Al comparar el resultado

obtenido con lo reportado por otros autores (Tabla 1), sugiere que el porcentaje de DEHP en el PVC es cercano al 40%.

Con los valores hallados en el artículo "*Plastics in Heritage Collections: Poly (vinyl chloride) Degradation and Characterization*"⁵³ se realizó una interpolación lineal entre estos valores presentados de PVC con porcentaje de DEHP y su T_g , y el obtenido para el envase, dando como resultado un porcentaje de DEHP en el envase del 46% con un R^2 de 0,98.

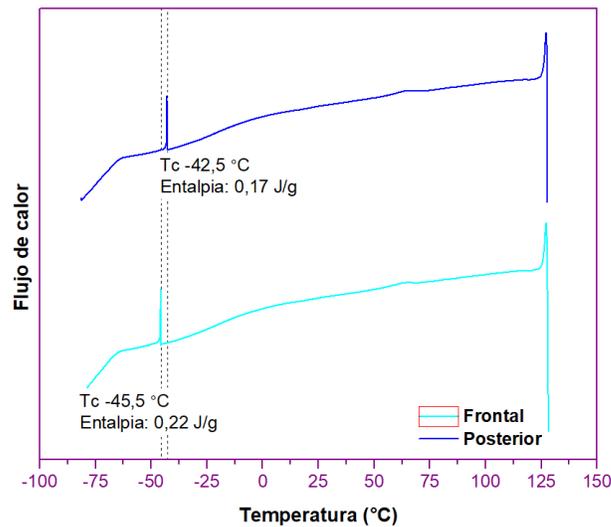


Figura 27. DSC de la rampa de enfriamiento de la cara frontal y posterior del envase comercial.

Respecto a la T_c (Figura 27), para el caso del envase esta es cercana a los -40°C . Aunque se deseaba realizar una interpolación con los datos obtenidos de la literatura sobre las diferentes temperaturas de cristalización con la variación del porcentaje de DEHP, la información sobre estas es reducida, solo teniéndose para los valores de 0, 10 y 20 % de DEHP.⁵³

3.2.5 Esfuerzo – deformación

Se realizó al empaque y a las dos caras del envase, con el objetivo de determinar la resistencia a la tracción de cada uno y observar si se presentaban diferencias entre las caras de este. Este ensayo se realizó por quintuplicado, con lo cuales se obtuvieron los valores promedio de deformación máxima, módulo de elasticidad, esfuerzo y deformación de ruptura. Y así observar el comportamiento tanto del empaque como del envase, y si estos tenían un comportamiento dúctil o frágil, y si los valores obtenidos se acercaban a los reportados en la bibliografía.

Inicialmente se realizó este ensayo al empaque con el objetivo de conocer su comportamiento mecánico y corroborar que fuera polietileno. Al observar la Figura 28, se identifica que este material tiene zona elástica, una plástica y una de ruptura.

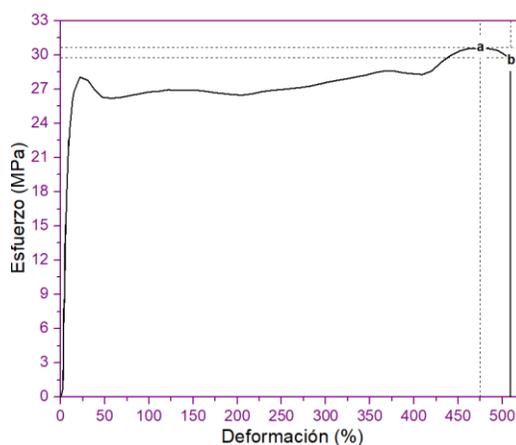


Figura 28. Esfuerzo - deformación empaque comercial.

Al analizar el valor obtenido de módulo de elasticidad experimental, el cual fue obtenido del promedio realizado de la prueba por quintuplicado, este fue de 400 MPa (Tabla 6) y compararlo con los reportados para polietileno de alta densidad (1000 MPa) y de baja densidad (320 MPa),⁷⁸ se puede concluir que el polietileno del empaque es LDPE.

Tabla 6. Valores promedio de esfuerzo vs deformación empaque de la SIV.

Muestra	Esfuerzo Máximo (MPa)	Deformación Máxima (%)	Esfuerzo de ruptura (MPa)	Deformación de ruptura (MPa)	Módulo de elasticidad (MPa)
Empaque	31,25±0,27	475 ± 28,33	29,87±0,46	512 ± 22,57	400±15,60

Por otra parte, en la Figura 29, se observa que el comportamiento es el mismo para las dos caras del envase. Adicional a esto, tenemos un comportamiento de un material dúctil, que no presenta zona plástica, sino que tiene deformación elástica y luego se fractura.

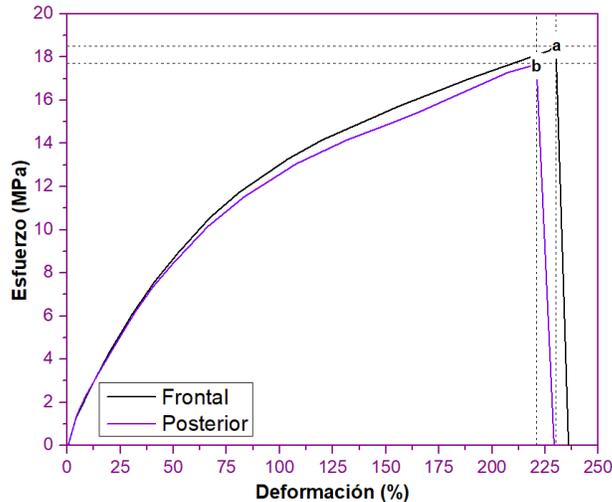


Figura 29. Esfuerzo - deformación cara frontal y posterior del envase comercial.

En cuanto a los valores promedio de propiedades obtenidos (Tabla 7), se resalta que la resistencia mecánica es de 19 MPa y su deformación es de 236%, tanto para la cara frontal como la posterior. Adicionalmente se observa que el módulo elástico solo se presenta entre 0 y 3 MPa, lo cual demuestra que el material presenta una deformación permanente a un bajo esfuerzo.

Tabla 7. Valores promedio ensayo esfuerzo – deformación envase comercial.

Muestra	Esfuerzo Máximo (MPa)	Deformación Máxima (%)	Esfuerzo de ruptura (MPa)	Deformación de ruptura (MPa)	Módulo de elasticidad (MPa)	
Envase	Frontal	18,75±3,20	236,68±8,16	18,75±3,20	236,68±8,16	31,46±2,72
	Posterior	17,80±2,65	230,33±6,25	17,80±2,65	230,33±6,25	29,82±0,47

Al revisar la bibliografía acerca del comportamiento de películas de PVC con diferentes porcentajes de DEHP (Figura 30), se puede observar cómo al aumentar el porcentaje del plastificante su resistencia mecánica disminuye, pero su deformación aumenta; además a menor cantidad de plastificante el material presenta zonas más marcadas: elástica y plástica.

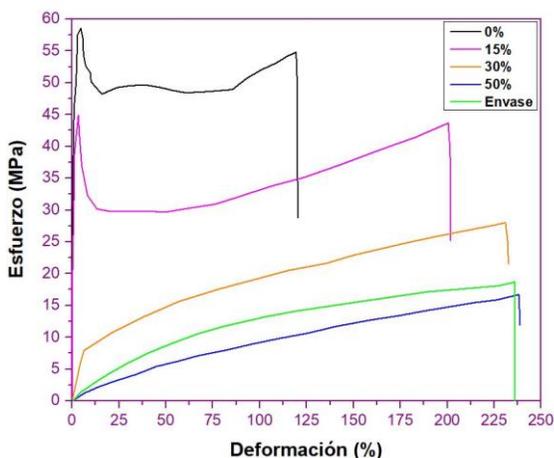


Figura 30. Curvas esfuerzo deformación a diferentes porcentajes de DEHP (Tomado de ref. 51)

Comparando la curva experimental para el envase comercial con las presentadas en la bibliografía,⁵¹ se observa que el comportamiento obtenido está entre aquellos materiales con 30% y 50% de DEHP. Al realizar una interpolación como en los casos de TGA y DSC, con los valores de deformación en la ruptura, se obtuvo que el porcentaje de DEHP para el envase esta entre el 40 y 50%.

3.2.6 Permeabilidad al vapor de agua

Este ensayo se realizó por triplicado, los valores de la tasa de transmisión de vapor de agua (WVTR) promedio obtenido para las diferentes caras del envase se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Valores permeabilidad al vapor de agua en el envase comercial.

Cara	Valor obtenido	Unidades
Cara frontal	155,87 ± 1,79	g mm/m ² atm día
Cara posterior	432,34 ± 12,77	g mm/m ² atm día

En cuanto a los valores de permeabilidad al vapor de agua, no se encontraron valores en la bibliografía (Tabla 2 y 3) o estos eran de cero, por lo cual no se pudieron comparar los valores obtenidos.

3.2.7 Permeabilidad al gas oxígeno

Este ensayo se realizó para las dos caras del envase por triplicado. A continuación, se muestra el valor promedio de la tasa de transmisión de oxígeno (OTR) para estas (Tabla 9).

Tabla 9. Valores permeabilidad al oxígeno en el envase en el envase comercial.

Cara	Valor obtenido	Unidades
Cara frontal	303, 43 \pm 1,25	cm ³ mm/m ² atm
Cara posterior	361,70 \pm 6,35	cm ³ mm/m ² atm

Al comparar los valores anteriores con las referencias encontradas se observa que los valores están en el rango de los valores del PVC plastificado.

Aunque al analizar los valores obtenidos de OTR concordaban con los reportados por algunos autores,^{52, 55} en la práctica este ensayo fue complicado de hacer, ya que, al colocar las películas en el montaje, y tomar los valores de ganancia de oxígeno al pasar los días, los valores obtenidos sugerían que la celda quedó mal cerrada o la película en estudio tenía porosidades no visibles al ojo humano. Por lo que para determinar que no hubiera poros en el envase que influyeran con la permeabilidad al oxígeno se hicieron tomas por estereoscopia a cada cara del envase. Los resultados mostraron que cada cara del envase tiene diferencias en su textura superficial (Figura 31). La cara frontal es lisa, lo cual ayuda a que la información impresa en esta sea lo suficientemente clara para el usuario. Y la cara posterior presenta una rugosidad, la cual es dada por el método de calandrado en la fabricación del material, lo que ayuda a la manipulación del envase evitando el deslizamiento al momento del agarre por el usuario. Pero en ninguna fueron visibles poros o irregularidades que afectaran el ensayo.

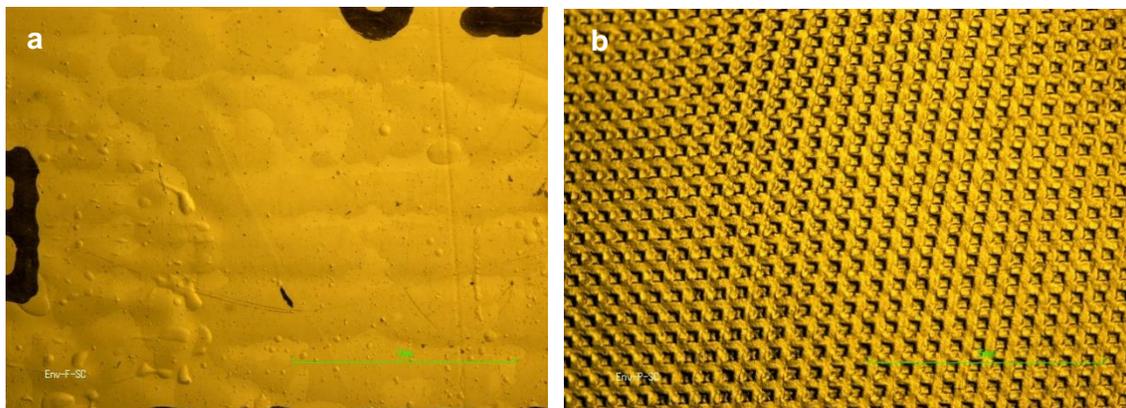


Figura 31. Estereoscopia cara frontal (a) y posterior (b) del envase comercial.

3.3 Conclusiones

La espectroscopia infrarroja es la forma más fácil y económica de identificar los grupos funcionales presentes en un material polimérico y así identificar la composición de un material. Un ejemplo de esto fueron las caracterizaciones hechas sobre el empaque comercial, las cuales dieron un 90% de coincidencia (envase cara frontal) y 96% de coincidencia (envase cara posterior) para el material PVC+DEHP, teniendo como bandas representativas enlaces C-H de vibración de tensión, la banda de 1461 cm^{-1} equivalente al enlace CH_3 y la banda de 722 cm^{-1} correspondiente al enlace CH_2 vibración de deformación.

Por medio de las caracterizaciones de termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido al envase se pudo determinar el porcentaje de plastificante presente en este. Por medio de TGA se observó que la pendiente de caída de masa en las probetas de las dos caras del envase polimérico era la misma, por lo cual se concluye que el porcentaje de plastificante es el mismo en ambas caras, y esta entre 40 y 50% en peso. Posteriormente se hizo un análisis numérico de la pérdida de masa por un método diferencial y se encontró que la primera caída de masa y su pico a 276°C corresponden a la degradación del plastificante, y la segunda caída de masa y su pico a 462°C corresponden a la degradación del PVC. Finalmente, se encontró que el polímero caracterizado es PVC con un porcentaje de DHPE del 46% y un R^2 de 0,98.

Luego se ejecutaron pruebas de caracterización de propiedades mecánicas al envase, que tiene por resultados principales y en promedio: resistencia mecánica de 19 MPa y su deformación es del 236%. Los cuales según la bibliografía corresponden a películas delgadas de PVC impregnadas con ciertos porcentajes de DHPE.

Por último, se observó que los valores de permeabilidad al oxígeno están dentro de los rangos reportados, aunque la información encontrada en la literatura científica sobre esta caracterización es muy poca para este tipo de material.

En conclusión, se identificó que la SIV está en contacto directo con PVC plastificado. Donde el plastificante está en un porcentaje alto y es un ftalato, posiblemente DEHP. Además, las propiedades como pérdida de masa, temperatura de transición vítrea y resistencia mecánica, se ven altamente influenciadas por el porcentaje de plastificante que este en el PVC. Por otro lado, se obtuvieron valores de permeabilidad al oxígeno dentro de los rangos reportados, aunque la información encontrada sobre esta caracterización es muy poca para este tipo de material.

Aunque el material del envase es una patente, con las caracterizaciones anteriormente realizadas se pudo obtener información necesaria para la continuación de este trabajo.

3.4 Recomendaciones

Para obtener valores más significativos con los cuales poder comparar los resultados obtenidos de los ensayos de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y esfuerzo – deformación, se recomienda construir láminas de PVC con DEHP a diferentes proporciones, y usarlas como patrón de comparación para las caracterizaciones anteriormente nombradas.

Buscar otros métodos de ensayo para permeabilidad de películas, ya que el utilizado no fue el más adecuado para este tipo de envase.

4. Estudio sobre la posible lixiviación de ftalatos desde los envases comerciales a las SIVs al ser expuestos a un calentamiento vía microondas.

En este capítulo se analiza la posible migración del plastificante, ftalatos, de los envases de SIVs comerciales al ser sometido a un calentamiento en un horno microondas doméstico, como es el utilizado en el Instituto Materno Infantil (IMI). Calentamiento realizado sobre soluciones cristaloides empleadas en mujeres gestantes durante el parto y el nacimiento. Después de la visita realizada al IMI, y conocer exactamente el procedimiento realizado allí, este procedimiento fue replicado en el laboratorio del grupo de investigación en Macromoléculas perteneciente al departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, con un horno microondas domestico bajo la misma potencia usada en el IMI.

Este análisis se inició realizando una metodología de extracción líquido - líquido a la solución NaCl al 0,9% contenida en el envase comercial, pero sin ningún uso previo (sin calentamiento por microondas). Esto con el objeto de verificar si los ftalatos también migran hacia la solución durante el almacenamiento. El mismo proceso de extracción líquido - líquido se realizó a los envases después de someterlos al calentamiento por microondas.

Luego se realizó un análisis por espectroscopia infrarroja a las sustancias extraídas para determinar la presencia del plastificante en el solvente. Adicionalmente, se hizo un análisis por espectroscopia ultravioleta visible (UV-Vis), cromatografía líquida de alto rendimiento con detector de UV-Vis y una cromatografía de gases con espectrómetro de masas, con el fin de cuantificar el plastificante presente en la SIVs; todo esto con el fin de identificar el tipo de ftalato presente en los envases comerciales, el cual puede estar migrando a las SIVs.

Finalmente, a todas las muestras mencionadas antes, se les realizó el estudio calorimétrico (DSC) y un ensayo esfuerzo deformación con el fin de determinar si había cambios fisicoquímicos y mecánicos en el material del envase, específicamente en la temperatura

de transición vítrea y en la resistencia a la tracción de los envases antes y después de ser sometidos a un calentamiento microondas.

4.1 Desarrollo metodológico

4.1.1 Materiales

- Solución cristaloides
Cloruro de sodio al 0,9%. Marca comercial, volumen 500 mL, forma de suministro intravenoso, de venta comercial.
- Solventes
Hexano CAS No. 110-54-3, pureza (99%), fabricado en Alemania y distribuido por Merck™.

Diclorometano grado HPLC CAS No. 75-09-2, pureza (99,5%), fabricado por LOBA CHEMIE™.
- Plastificante patrón
Di(2-etilhexil) ftalato [*di(2-ethylhexyl) phthalate*] (DEHP) CAS No. 117-81-7, pureza (99%), fabricado por Carboquímica™, referencia CARBOFLEX ON.

4.1.2 Equipos

- Horno microondas
 - Horno microondas Instituto Materno Infantil

Ubicado en sala de partos, marca Kalley™ referencia K-MW07N, potencia de salida 700 Watts.

- Horno microondas de la Universidad nacional de Colombia.

Ubicado en el laboratorio del grupo de investigación en Macromoléculas - marca General Electric™ modelo JES75G, potencia de salida 700 Watts.

- Termómetro

- Termómetro infrarrojo

Referencia HP-981B con rango de temperatura entre -50°C a 450°C, resolución de 0.1 °C y tiempo de respuesta de 500ms.

4.1.3 Metodología migración plastificantes hacia la solución cristaloides de NaCl al 0,9%

- Réplica de las condiciones utilizadas en el IMI

Con el objeto de replicar las condiciones usadas en el IMI, y ya que allí no se ha establecido un tiempo para todos los calentamientos, la solución de NaCl al 0,9% se calentó en horno microondas JES75G a tiempos de 60, 90 y 120 s, con toma de temperatura antes y después de su calentamiento con termómetro infrarrojo.

- Extracción líquido-líquido para análisis por espectroscopia infrarroja y ultravioleta-visible (FT-IR y UV-VIS)

Se tomaron alícuotas de 70 mL de la solución de NaCl al 0,9% calentada a diferentes tiempos (60, 90s y 120 s), y sin calentar (SC). Se añadió a cada una de estas 30mL de hexano en un embudo de decantación, este se agitó durante 60 s de forma vigorosa; se separó la fase orgánica y la fase acuosa. A la fase acuosa

se le añadieron 30 mL adicionales de hexano, se volvió a agitar durante 60 s y se volvió a separar la fase orgánica, la cual se incorporó a la anteriormente recogida para su posterior caracterización.

- Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Se usó un espectrofotómetro Shimadzu IRPrestige-21 a temperatura ambiente en porcentaje de transmitancia en la región de $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$, con el cual se analizó la fase orgánica separada durante la extracción líquido-líquido.

- Determinación del plastificante por medio de espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis)

La fase orgánica extraída anteriormente, se pasó a analizar en un espectrómetro UV-VIS Evolution 300. Se encontró en la literatura que la longitud de onda para el DEHP (plastificante que se cree tener, debido a que es el más usado para suplementos médicos) es de 225 nm, por lo cual se estableció una longitud de onda de 190 a 400 nm. Se corrió un espectro inicial con solo hexano, el cual se considera "línea base", y luego se tomaron espectros de UV-Vis a cada una de las extracciones obtenidas.

- Cromatografía líquida de alta permeabilidad acoplada a ultravioleta visible (HPLC UV – Vis)

Para realizar esta metodología se partió del artículo "*Analysis of Phthalates and Alternative Plasticizers in Gloves by Gas Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–UV Detection: A Comparative Study.*"⁷⁹ Se inició con la extracción líquido-líquido y luego el análisis en el equipo de HPLC Dionex UltiMate 300. Lo primero que se realizó fue la extracción líquido-líquido, para esto se tomaron alícuotas de 70 mL de la solución de NaCl al 0,9% calentada a diferentes tiempos (60, 90 y 120 s), y sin calentar (SC). Se añadió a cada una de estas 30mL de acetonitrilo y se realizó una extracción líquido-líquido en un embudo de separación, agitando durante 60 s de forma vigorosa; se separó la fase orgánica y la fase acuosa. A la fase acuosa se le añadieron 30 mL adicionales de acetonitrilo, se volvió a agitar durante 60 s y se volvió a separar la fase orgánica, la cual se incorporó a la anteriormente recogida. A continuación, se tomó una alícuota de 1 mL de la fase orgánica, se colocó en un vial especializado para este equipo, se

incorporaron las condiciones de la columna de cromatografía y rampa de calentamiento especificadas en el artículo "*Analysis of Phthalates and Alternative Plasticizers in Gloves by Gas Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–UV Detection: A Comparative Study.*"⁷⁹ y se corrió el ensayo. Este ensayo se realizó por duplicado.

- Cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas (GC-MS)
Para el desarrollo de esta técnica también se basó en el artículo "*Analysis of Phthalates and Alternative Plasticizers in Gloves by Gas Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–UV Detection: A Comparative Study.*"⁷⁹ Se inició con la extracción líquido-líquido y luego el análisis en el equipo de GC-MS Agilent technologies 7890B (GC) – 5977a (MSD). La extracción líquido-líquido se realizó tomando alícuotas de 70 mL de la solución de NaCl al 0,9% calentada a diferentes tiempos (60, 90 y 120 s), y sin calentar (SC). Se añadió a cada una de estas 30mL de diclorometano y se realizó una extracción líquido-líquido en un embudo de separación, agitando durante 60 s de forma vigorosa; se separó la fase orgánica y la fase acuosa. A la fase acuosa se le añadieron 30 mL adicionales de diclorometano, se volvió a agitar durante 60 s y se volvió a separar la fase orgánica, la cual se incorporó a la anteriormente recogida. A continuación, se tomó una alícuota de 1 mL de la fase orgánica, se colocó en un vial especializado para este equipo se incorporaron las condiciones de la columna de cromatografía y rampa de calentamiento especificadas en el artículo "*Analysis of Phthalates and Alternative Plasticizers in Gloves by Gas Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–UV Detection: A Comparative Study.*"⁷⁹ y se corrió el ensayo. Este ensayo se realizó por triplicado.

4.1.4 Metodología cambio de propiedades fisicoquímicas del envase luego de su calentamiento en horno microondas a diferentes tiempos

- Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se usó un calorímetro diferencial de barrido marca TA instruments™. Análisis realizado sobre una porción de material plástico del envase comercial sometido a calentamiento por microondas y sin calentamiento. Muestras que tenían un peso aproximado de 5 mg, y con las siguientes condiciones del ensayo; atmosfera inerte de nitrógeno a un flujo de 80 mL/min con rampa de calentamiento de -90 a 130°C a una velocidad de 10°C/min y con rampa de enfriamiento de 130 a -90°C a velocidad de 10°C/min. El equipo se operó bajo la norma ASTM D3418.

- Ensayos esfuerzo deformación

Se realizaron en una máquina de ensayos universales Shimadzu AG-IS para el envase luego de su calentamiento a 60, 90 y 120 segundos siguiendo la norma ASTM D882 con una celda de carga de 50kN, a una velocidad de desplazamiento de 500 mm/min, usando probetas rectangulares (100mm x 10mm) y una longitud calibrada promedio de 80mm.

4.2 Resultados y análisis de resultados.

4.2.1 Migración de plastificantes hacia la solución cristaloides de NaCl al 0,9%

En esta primera parte se determinó la posible migración del plastificante, ftalato, presente en los envases comerciales a las SIVs, tanto sin calentar como calentadas a diferentes tiempos. Adicionalmente se identificó el tipo de plastificante presente en los envases.

4.2.1.1 Espectroscopia infrarroja (FT-IR)

En la Figura 32 se observan las curvas para cada una de las extracciones de las SIVs y del plastificante patrón (DEHP) respecto a la del solvente utilizado para las extracciones el cual fue hexano. Este ensayo fue el preliminar para detectar la migración del plastificante a las SIVs.

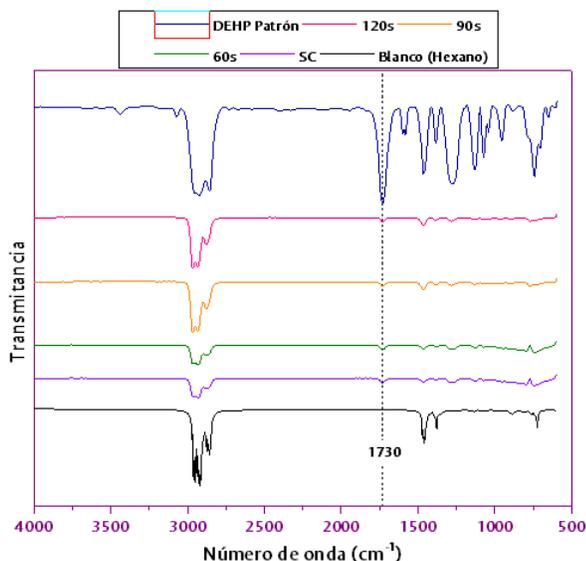


Figura 32. Espectro infrarrojo obtenido de las extracciones liquido-liquido de las soluciones intravenosas a diferentes tiempos de calentamiento vs DEHP patrón.

Por medio del análisis por espectroscopia infrarroja es posible identificar la presencia del plastificante en la fase orgánica resultante del proceso de extracción liquido-liquido (ELL). Así, al separar la fase acuosa y la fase orgánica en la ELL y tomar el espectro para la fase orgánica, se observa la presencia del plastificante en todas las extracciones incluyendo la SIV sin calentar, ya que aparece la banda de 1720 cm^{-1} , el cual es el característico para los ftalatos. Aunque esta metodología nos definió que sí se está teniendo migración de plastificante, no nos determina qué tipo de ftalato es, ya que todos los ftalatos presentan la misma banda alrededor de 1700 cm^{-1} en el espectro FT-IR, esto se puede observar en la Figura 6.

4.2.1.2 Espectroscopia Ultravioleta – visible (UV -Vis)

Se realizó esta espectroscopia para determinar si había algún cambio entre las ELL de las SIVs sin y con calentamiento. Para esto se tomaron los espectros de la SIVs sin calentar y calentada a 120 s. Cabe aclarar que solo se tomó en estos tiempos de calentamiento ya que eran las condiciones extremas en las que se quería observar el comportamiento del plastificante. Además, se deseaba saber si por este método y al tener el DEHP patrón se

podía cuantificar la cantidad de solución que migraba a las SIVs. En bibliografía se encontró que para el DEHP la longitud de onda en la que son visibles en el ultravioleta es entre 190 – 300 nm,⁸⁰ como se muestra en la Figura 33.

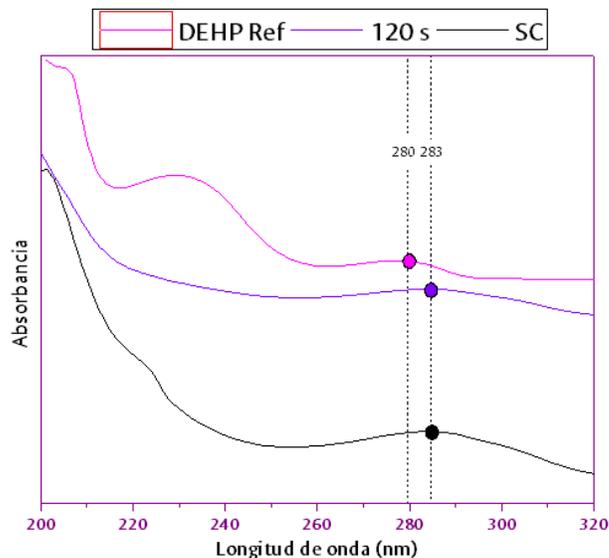


Figura 33. Espectro UV visible de las extracciones líquido - líquido (ELL) de las soluciones intravenosas calentada a 120s y sin calentamiento (SC) vs DEHP reportado en la literatura.

Al comparar los resultados obtenidos experimentalmente contra una curva para DEHP encontrada en la bibliografía (Figura 33),⁸¹ se observa que se obtuvo la misma longitud de onda en la muestra que el reportado en la literatura para diferentes concentraciones de DEHP, el cual es de 280 nm. Además, se pudo apreciar que la intensidad de la longitud de onda de la muestra de 120 s era menor que la de SC, un fenómeno que demuestra que la cantidad de plastificante que está migrando es diferente.

Al obtener estos resultados se intentó realizar la cuantificación de la cantidad presente de plastificante en las diferentes ELL con ayuda del DEHP patrón, se planteó generar diferentes concentraciones de este basado en el artículo "*A convenient separation method for di(2-ethylhexyl) phthalate by novel superparamagnetic molecularly imprinted polymers*"⁸⁰ (Figura 34) siguiendo las condiciones y metodología reportadas.

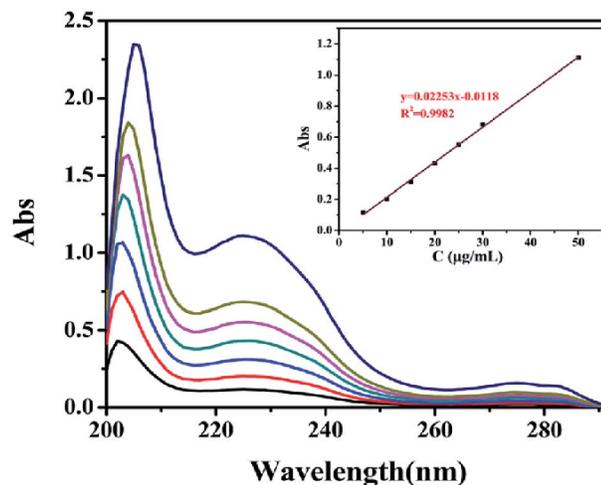


Figura 34. Espectro reportado para diferentes concentraciones de DEHP en etanol (5 mg L^{-1} - 50 mg L^{-1}) (Tomado de ref. 80)

Pero al empezar a generar las diferentes curvas con el plastificante patrón (DEHP comercial) para replicar lo mostrado en la Figura 34, lo cual es el comportamiento reportado en la literatura para DEHP, se presentó que, aunque se hicieran diferentes disoluciones del plastificante patrón, los límites de absorbancia de este pasaban el 2,5 (Figura 35), llegando a valores por encima de las 4 unidades de absorbancia.

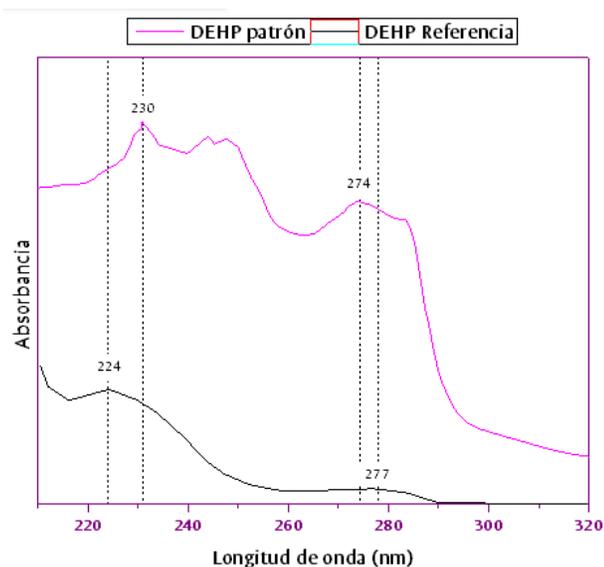


Figura 35. Espectro UV Visible del plastificante patrón (disponible comercialmente) vs el de DEHP reportado en la literatura.

En la química analítica, los valores por encima de 1 en absorbancia no son confiables espectroscópicamente, por lo cual el espectro obtenido para el DEHP patrón (Figura 35) no fue adecuado para la comparación con los valores obtenidos de las diferentes ELL, además de que sin importar la disolución que se hiciera, siempre se presentaba así, lo cual no permite hacer una cuantificación confiable.

4.2.1.3 Cromatografía líquida acoplada a ultravioleta visible (HPLC UV-Vis)

Se utilizó esta técnica para la identificación del tipo de plastificante presente en el envase y corroborar si era DEHP u otro ftalato. Se realizó a las ELL de las SIVs a diferentes tiempos de calentamiento y sin calentar, y se observó que había presencia de más de un plastificante en el envase.

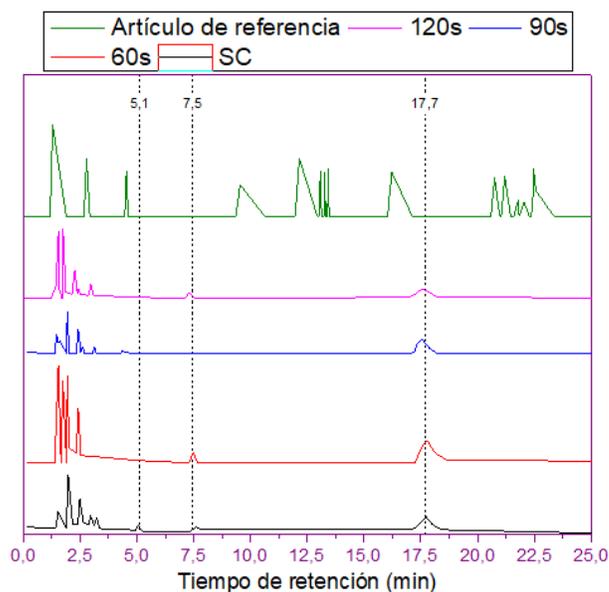


Figura 36. Cromatografía HPLC de las diferentes extracciones liquido-liquido de las SIVs sin calentamiento (SC) y calentadas a diferentes tiempos en horno microondas vs la tomada de la literatura. (Tomada de ref. 79)

Por medio de esta técnica se compararon los resultados de las ELL para cada uno de los tiempos de calentamiento y sin calentamiento, con los valores reportados (Figura 37). Se

observa que todas las curvas incluida la presentada en el artículo “*Analysis of Phthalates and Alternative Plasticizers in Gloves by Gas Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–UV Detection: A Comparative Study*”⁷⁹ tienen varios bandas en el minuto 2.5, los cuales corresponden al solvente usado, que en este caso era acetonitrilo.

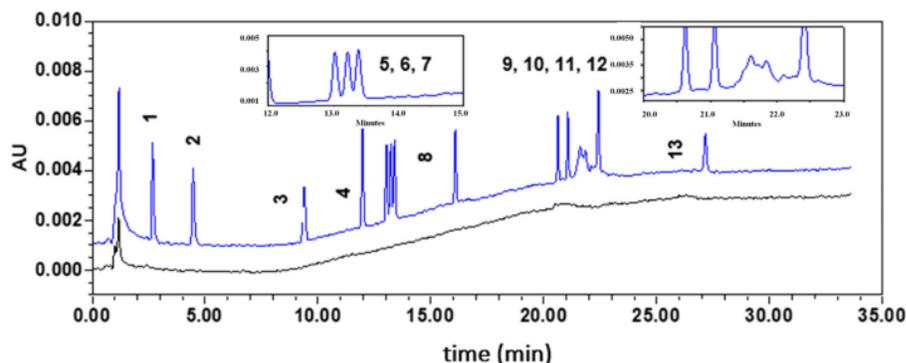


Figura 37. Cromatograma de los plastificantes 1. DMP (dimetil ftalato), 2. DEP (dietil ftalato), 3. DPP (dipropil ftalato), 4. DphP (di-(2-propilheptil ftalato), 5. BBP (butil benzil ftalato), 6. DIBP (diisobutil ftalato), 7. DBP (dibutil ftalato), 8. DCHP (diclohexil ftalato), 9. DEHP (di(2-etilhexil ftalato), 10. DNOP (di-n-octil ftalato), 11. DINP (diisononil ftalato), 12. DEHT (tereftalato dioctilo) y 13. TOTM (trioctil trimelitato) (Tomado de ref. 79)

Luego para las ELL de las muestras sin calentamiento (SC) a 60, 90 y 120s, se observa que se tienen varias bandas a diferentes tiempos de retención. Como se muestra a continuación:

Tabla 10. Picos presentados en el HPLC para las diferentes extracciones liquido-liquido de las SIVs calentadas a diferentes tiempos en horno microondas.

Tiempo de calentamiento	Tiempos de retención (min) de los picos presentados por el Cromatograma
SC	5, 7,5 y 17,5
60 s	7,5 y 7,5
90 s	17,5
120 s	7,5 y 17,5

Una vez obtenida la información anterior (Tabla 10) se pasó a comparar las bandas encontradas con las mostradas en el artículo “*Analysis of Phthalates and Alternative*

*Plasticizers in Gloves by Gas Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–UV Detection: A Comparative Study*⁷⁹ (Figura 37) y así definir qué plastificantes son los presentes en el envase. Pero como se puede observar en la Figura 36 ninguna de las bandas obtenidas corresponde a las reportados. Aunque de este análisis se obtuvo un resultado muy importante, como se ve en las curvas de cada una de las ELL realizadas y en la Tabla 10. En las muestras analizadas no se tiene un solo plastificante, si no que se tienen dos o tres plastificantes, dependiendo del tiempo de calentamiento. Lo que sugiere que el envase comercial presenta una mezcla de ftalatos como plastificante, o que el plastificante puede estar descomponiéndose durante el calentamiento, y las bandas encontradas, son fragmentos del ftalato originalmente adicionado al PVC. Lo cual podría ser aún más peligroso para los seres humanos.

Por lo tanto, para poder tener la identificación del (los) plastificante(s) se pasó a realizar la cromatografía de gases acoplada al espectrómetro de masas (GC-MS). Técnica que permite identificar las moléculas presentes en una muestra mediante la determinación de su masa, por lo que cada sustancia tiene un espectro de masa diferente.

4.2.1.4 Cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas (GC-MS)

Se utilizó esta técnica para la determinación de los plastificantes presentes en el envase, debido a que por la técnica de HPLC no fue posible. Esta técnica mostró resultados claros sobre qué tipo de plastificantes se tenían, esto al compararlos con la referencia y al usar el espectrómetro de masas como detector. Se realizó a las SIVs con y sin calentamiento, al patrón de DEHP, y al solvente utilizado (diclorometano) en la ELL.

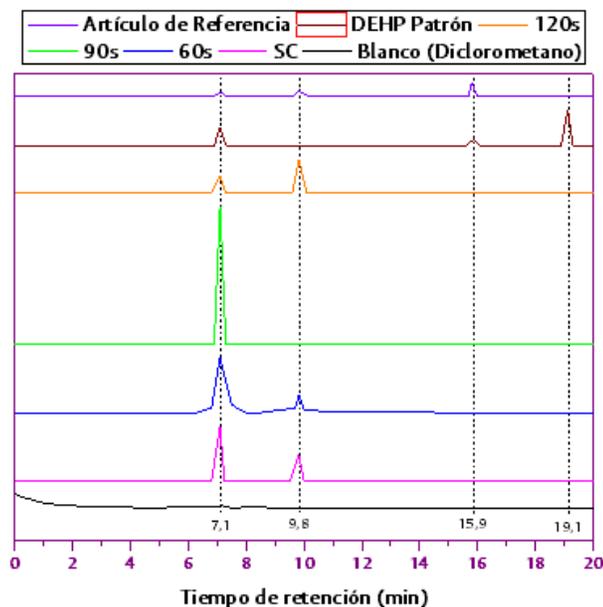
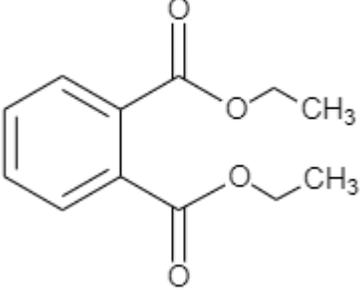
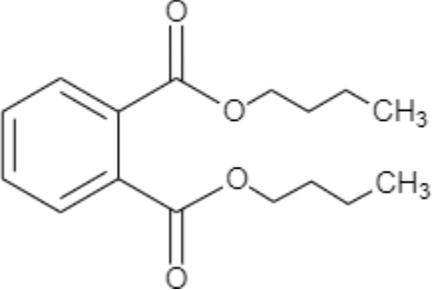


Figura 38. Cromatografía GC-MS de las diferentes extracciones liquido-liquido de las SIVs calentadas a diferentes tiempos en horno microondas vs la tomada de la literatura (Tomada de ref. 79)

Como se observa en la Figura 38, se analizaron las extracciones liquido-liquido de cada uno de los distintos tiempos de calentamiento (SC, 60, 90 y 120s) respecto al solvente que fue diclorometano, y se comparó con el resultado para diferentes ftalatos reportado por Poitou y colaboradores.⁷⁹ Lo primero que se puede extraer de este análisis es que hay presencia de plastificante en cada una de las ELL, y que para la muestra SC, 60 y 120 s, hay presencia de al menos dos plastificantes (o como se dijo antes, fragmentos de plastificante), uno en el minuto 7,1 y otro en el minuto 9,8. En cambio para la muestra de 90 s, solo se presenta un plastificante en el mismo minuto 7,1. Finalmente, al usar el detector de masas (GC-MS), el peso molecular determinado indica que los plastificantes encontrados a los tiempos 7,1 y 9,8 son DEP y DBP, respectivamente (Tabla 11).

Tabla 11. Plastificantes identificados por GC-MS de las extracciones liquido-liquido realizadas a las SIVs a diferentes tiempos de calentamiento en horno microondas.

Tiempo de retención (min) de los picos	Plastificantes identificados por GC-MS	Estructura química
--	--	--------------------

presentados por el cromatograma		
7,1	Dietilftalato (DEP)	
9,8	Dibutilftalato (DBP)	

Una vez identificados los plastificantes presentes en el envase comercial y que migraron a las SIVs (sin y con calentamiento), lo primero que se concluye es que no es DEHP el ftalato presente en estos envases. Por lo cual, la información dada por el fabricante no coincidiría con lo encontrado experimentalmente, y además no se estaría usando un plastificante apropiado para dispositivos médicos, si no que aparecen dos plastificantes diferentes, DEP y DBP, los cuales no son sugeridos para estos.

El DEP es un plastificante líquido, incoloro e inodoro más denso que el agua, con una temperatura de ebullición de 296°C. Normalmente es usado en piezas de automóviles, herramientas, juguetes y envases de alimentos. Este puede presentar problemas mutagénicos en la mujer embarazada, como lo son efectos en la fertilidad, desarrollo embrionario, mortalidad en la implantación embrionaria y, después del nacimiento como anomalías en el sistema urogenital y reproductor.⁸²

El DBP por su lado, también es un plastificante líquido ligeramente amarillo e inodoro, su punto de ebullición es de 340°C. Es usado comúnmente en esmalte para uñas, tintes para impresión y adhesión, disolvente de perfumes y lubricante para válvulas de aerosoles. Este induce efectos en el desarrollo fetal y reproductivo de los embriones, además de futuros problemas cancerígenos. Adicional a esto por su bajo peso molecular (278 g/mol) es

bastante volátil, lo que hace que los vapores que produce afecten los compuestos con los que está en contacto.^{83,84}

Luego de haber identificado estos dos plastificantes por GC-MS, se pasó a verificar contra la información reportada en el artículo Poitou y colaboradores.⁷⁹ Como se ve en la tabla 12 los tiempos de retención reportados por estos autores para el DEP y DBP son de 7 y 9 minutos respectivamente, lo cual corrobora los resultados vistos por GC-MS. Adicionalmente se halló un artículo en el que se encontró que para estos envases si se han reportado presencia de aditivos adicionales al DEHP como lo son el DEP y el DBP, y que ha habido migración de estos a las SIVs.⁸⁵

Tabla 12. Plastificantes reportados en la ref. 78.

Plastificantes reportados	Tiempos de retención (min) de los picos presentados por el cromatograma
DMP (dimetil ftalato)	5,8
DEP (dietil ftalato)	7,0
IS (dietil ftalato 3,4,5,6-d4)	7,0
DPP (dipropil ftalato)	7,8
DIBP (diisobutil ftalato)	8,5
DBP (dibutil ftalato)	9,2
BBP (butil benzil ftalato)	12,5
DEHP (di(2-etilhexil) ftalato)	14,8
DphP (di(2-propilheptil) ftalato)	15
DEHT (tereftalato Dioctilo)	18,3
DINP (diisononil ftalato)	18,8
TOTM (trioctil trimelitato)	31,7

Además de comparar las ELL de las SIVs a diferentes tiempos de calentamiento se comparó la del DEHP patrón, este reporta bandas en el minuto 7,1, 15,9 y 19,1; los cuales por análisis MS corresponden a DEP, DEHP y al ácido ftálico heptil-2-octil éster respectivamente. Lo cual nos lleva a concluir que el DEHP patrón, el cual fue obtenido de

la empresa Carboquímica con el que se esperaba realizar la cuantificación tampoco era puro, sino una mezcla de plastificantes.

Para nuestro caso, como esperábamos obtener DEHP, se esperaba que apareciera el pico de 15,9, pero como se vio en todas las ELL esto no sucedió.

Por último, se deseaba realizar la cuantificación de la migración de plastificante del envase a la SIV, pero la imposibilidad de conseguir patrones de DEP y DBP (ya que estos no son de comercialización en el país y el único productor de estos es Carboquímica, con el cual no se pudo obtener una muestra de estos), impidió obtener este análisis.

4.2.2 Metodología para el estudio del cambio de las propiedades fisicoquímicas del envase luego de su calentamiento

Una vez comprobado la migración del plastificante a las SIVs sin calentamiento y a diferentes tiempos de calentamiento, además de la identificación de los plastificantes presentes en el envase, se quiso observar cómo cambiaban las propiedades fisicoquímicas del envase antes y después de su calentamiento. Por lo cual se realizaron ensayos de calorimetría diferencial de barrido y esfuerzo deformación.

4.2.2.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Por medio de esta técnica se pudo observar cómo influía el calentamiento del envase sobre la temperatura de transición vítrea (T_g). A continuación, se muestran los resultados obtenidos para el calentamiento a 60, 90 y 120s, y se comparan con el resultado del envase SC.

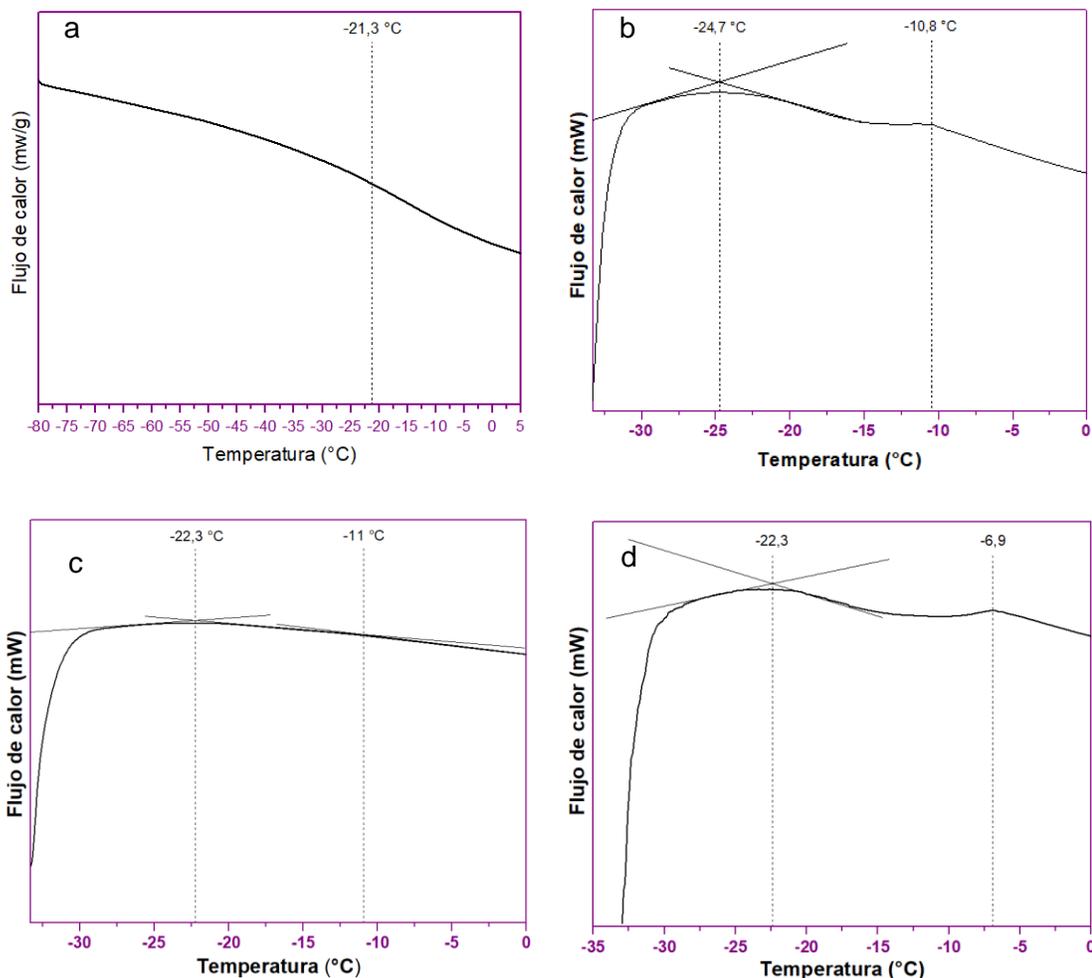


Figura 39. DSC de la rampa de calentamiento obtenido para los diferentes tiempos de calentamiento del envase comercial en horno microondas. a) sin calentamiento (SC), b) calentado a 60s, c) calentado a 90s, y d) calentado a 120s.

En la Figura 39 observamos como al aumentar el tiempo de calentamiento, la T_g se aumenta. Para los tiempos de calentamiento a 60, 90 y 120s se evidencian dos bandas de temperatura, estos corresponden al límite superior e inferior de la T_g , por lo cual a continuación se muestran los valores promedio para cada uno de los tiempos de calentamiento (Tabla 13).

En esta tabla se observa que el valor de T_g aumenta a medida que aumenta el tiempo de calentamiento del envase en el horno microondas. Lo que indica (ver también la Tabla 1) que la cantidad de plastificante es menor a medida que la temperatura de calentamiento por el microondas aumenta. Esto trae implicaciones como el aumento de la rigidez del

envase debido a la migración del plastificante a las SIVs. Este aumento de rigidez trae como implicaciones que el envase se vuelva más frágil y que al momento del calentamiento, al generarse vapor de agua dentro de este, puedan presentarse grietas en el material lo que puede llevar a pérdida del líquido por medio de estas. Otra de sus implicaciones es que, si el material es más frágil, y se llegara a caer desde cierta altura, este puede llegar a explotar debido al aumento de rigidez.

Tabla 13. Temperatura de transición vítrea (T_g) a diferentes tiempos de calentamiento para determinar la pérdida de plastificante en el envase de la SIVs.

Tiempo de calentamiento (s)	Temperatura de transición vítrea, T_g ($^{\circ}\text{C}$)
SC	-21,3
60	-17,8
90	-16,7
120	-14,6

4.2.2.2 Ensayo esfuerzo – deformación

Por último, se realizó este ensayo para observar el comportamiento a la resistencia a la tracción del envase a diferentes tiempos de calentamiento y si este podía ser un indicativo de pérdida de plastificante al observar un comportamiento más rígido al aumentar el calentamiento. A continuación (Figura 40), se muestran las gráficas obtenidas y los valores de esfuerzo máximo, deformación máxima y módulo de elasticidad para cada uno.

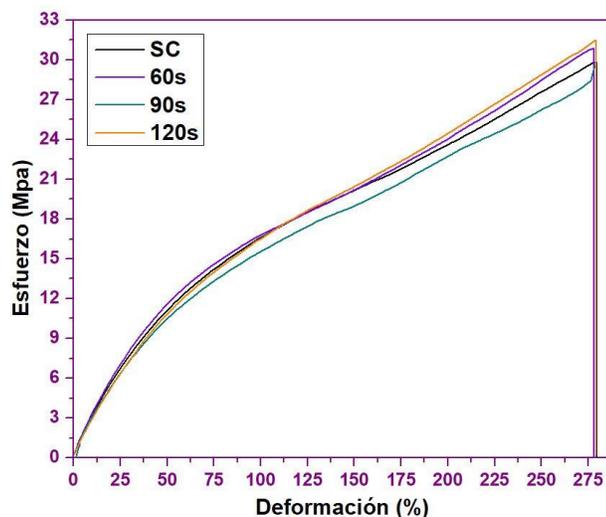


Figura 40. Curvas esfuerzo - deformación de la cara frontal del envase comercial a diferentes tiempos de calentamiento en horno microondas

Como se observa en la Figura 40, los envases con y sin calentamiento presentan el mismo comportamiento y alcanzan los mismos valores de esfuerzo y deformación máxima los cuales son entre 27 – 30 MPa y 280%, respectivamente. Con lo cual se puede concluir que el calentamiento a estos tiempos no hace que el material se vuelva más frágil, aunque se sabe que hay pérdida de plastificante por la acción del calentamiento, está pérdida no es lo suficiente como para que cambie el comportamiento mecánico del material. Se esperaba que por medio de esta propiedad se pudiera identificar la cantidad de plastificante que se pierde, pero la resolución del equipo no es muy buena por lo cual se obtuvo el mismo comportamiento en todos los casos.

4.3 Conclusiones

Por medio de la espectroscopia infrarroja se pudo determinar en primera instancia que si había migración del plastificante desde el envase a la SIV sin calentamiento y con calentamiento por horno microondas a diferentes tiempos. Pero esta técnica puede identificar el tipo de plastificante presente, debido a que todos los plastificantes de la familia de los ftalatos presentan espectros infrarrojos muy similares.

Aunque la espectroscopia UV-Vis nos ayudó a observar que la migración del plastificante era diferente dependiendo del tiempo de calentamiento (cambio en la longitud de la onda), no pudimos cuantificar por este método debido a que el DEHP patrón que se tenía no absorbía en los límites establecidos por la ley de Beer-Lambert. Adicionalmente todos los plastificantes de la familia de los ftalatos presentan la misma longitud de onda (bandas de 224 y 280 nm), por lo cual, aunque se hubiera podido cuantificar, no se tendría información sobre si el plastificante presente en el envase realmente era DEHP u otro.

La cromatografía líquida nos mostró que no solo se tenía un plastificante en el envase, si no que el 40% (p/p) de este era una mezcla de plastificantes. Aunque se quería identificar al plastificante por esta técnica, los datos obtenidos no concordaron con lo reportado por la literatura científica, esto debido a que las condiciones de operación de los equipos usados en los reportes de literatura (tipo de columna) eran diferentes al que se usó experimentalmente para el ensayo. Por otro lado, la cromatografía de gases acoplada al espectrómetro de masas (GC-MS) fue la técnica que si permitió la identificación de los plastificantes que componían al envase, plastificantes que no son “grado médico” y que no eran DEHP, como se esperaba.

Se observó el cambio en la temperatura de transición vítrea en función del tiempo del calentamiento del envase en el horno microondas, lo que lleva a que por acción de la radiación de este se presente pérdida de plastificante. Lo cual indica que los plastificantes presentes en los envases comerciales están migrando hacia la solución salina intravenosa.

Estos análisis preliminares sugieren que la pérdida de plastificante no es lo suficientemente alta como para que cambie la resistencia a la tracción de los envases, lo que hace que estos sigan presentando un comportamiento dúctil y lo suficientemente flexible para evitar que por el calentamiento el envase se llegue a explotar. Pero se recomienda hacer otras pruebas fisicoquímicas como SEM para observar si se presentan cambios en la superficie del envase luego de los diferentes tiempos de calentamiento, y ensayo de densidad de sólidos para determinar el volumen real de la muestra antes y después de cada uno de los calentamientos via microondas.

4.4 Recomendaciones

Se recomienda tener cuidado al momento de realizar las extracciones líquido-líquido, por ejemplo, solo utilizar material de vidrio, ya que si se usa algún material plástico se puede correr con el riesgo de que este contenga algún tipo de plastificante de la familia de los ftalatos y presente un falso positivo en los resultados.

Realizar siempre una cromatografía de gases acoplada al espectrómetro de masas para tener información real sobre el tipo o los tipos de plastificantes que se tienen en un compuesto, ya que la espectroscopia infrarroja o UV-Vis no permiten esta identificación.

Para cuantificar la cantidad de plastificante que esta migrando a la solución salina intravenosa es necesario contar con los patrones de DEP y DBP, para así poder tener un valor real de cuanta cantidad de estos está entrando al cuerpo humano y si sobrepasan los límites permitidos de ingesta diaria o no.

5. Determinar un protocolo adecuado de calentamiento vía microondas basado en los resultados obtenidos anteriormente.

En este capítulo se evalúa la metodología de calentamiento para la solución cristalóide cloruro de sodio al 0,9%, en horno microondas por parte del Instituto Materno Infantil. Iniciando con el análisis de las condiciones normales usadas por los miembros del IMI durante el calentamiento mencionado. Una vez identificadas las variables de la metodología en el IMI, se replica la metodología en el laboratorio de Macromoléculas de la Universidad Nacional de Colombia, para así obtener datos experimentales que permitan su evaluación. Finalmente se elabora un documento con el paso a paso adecuado para este tipo de solución cristalóide teniendo en cuenta el volumen de líquido a calentar, la potencia del horno microondas a usar y la temperatura ambiente del recinto el que esté ubicado este.

5.1 Desarrollo metodológico

5.1.1 Materiales

- Solución cristalóide

Cloruro de sodio al 0.9%. Marca comercial, volumen 500 mL, forma de suministro intravenoso, de venta comercial.

5.1.2 Equipos

- Horno microondas

- Horno microondas Instituto Materno Infantil
Ubicado en sala de partos, marca Kalley™ referencia K-MW07N, potencia de salida 700 Watts.
- Horno microondas de la Universidad nacional de Colombia.
Ubicado en el laboratorio del grupo de investigación en Macromoléculas, marca General Electrics™ modelo JES75G, potencia de salida 700 Watts.
- Termómetros
 - Termómetro infrarrojo
Referencia HP-981B con rango de temperatura entre -50°C a 450°C, resolución de 0.1 °C y tiempo de respuesta de 500ms.
 - Termómetro de mercurio
ABC laboratorios referencia 580402, rango de temperatura -10°C a 110 °C, diámetro 6 mm.
 - Termómetro análogo de punzón
Nantucket distributions™, rango de temperatura 0°F a 220 °F.

5.1.3 Réplica condiciones Instituto Materno Infantil

Con la información obtenida de la visita al IMI sobre los tiempos de calentamiento y la potencia del horno utilizado en este, se replicaron estas condiciones en el laboratorio de Macromoléculas, con el fin de identificar las diferentes temperaturas después de los calentamientos y obtener muestras de envase para los estudios fisicoquímicos y mecánicos. Este análisis se realizó por quintuplicado para cada uno de los tiempos y se tomaron las diferentes temperaturas con los termómetros anteriormente descritos.

5.1.4 Replica metodología artículo “*Microwave oven: How to use it as a crystalloid fluid warmer*” en el laboratorio.

Chittawatanarat y colaboradores⁶¹ proponen una ecuación de tiempo de calentamiento para una solución cristaloides basándose en el volumen de la solución, potencia del microondas, temperatura ambiente y temperatura deseada de calentamiento, la cual es la temperatura interna corporal (37°C).⁶¹ Así que se partió de la solución cristaloides descrita, de 500 mL, se registró la temperatura ambiente, la potencia del microondas utilizado y se calculó el tiempo necesario de calentamiento. Luego se comprobaron estos valores experimentalmente, y se ajustó la “constante de ajuste” de potencia hasta que los valores experimentales correspondan con los teóricos. Adicionalmente se plantearon tiempos de calentamiento teóricos para diferentes potencias de microondas.

5.1.5 Determinación caída de temperatura de las SIVs desde el momento del calentamiento hasta la inserción completa en el cuerpo humano

Para determinar la caída de temperatura de la solución desde la salida del horno microondas hasta que ingresa completamente al cuerpo humano se entrevistó al Dr. anesthesiólogo Pedro José Herrera Gómez, el cual nos informó que el tiempo de entrada completo de la solución al cuerpo es de 30 minutos, aproximadamente. Este dato es muy importante debido a que la solución debe entrar a la temperatura corporal por lo cual la solución debe estar entre 37-40 °C, si no, se puede generar un estado de hipotermia (temperatura corporal menor a la descrita) o de hipertermia (temperatura mayor a la descrita). Por esta razón se realizó el registro de la temperatura después del calentamiento en el horno microondas del laboratorio y se dejó expuesto el envase al ambiente por 30 minutos. En este tiempo se hicieron tomas de temperatura con el termómetro infrarrojo cada 5 minutos y se registró la caída de esta en los 30 minutos reportados para el vaciado de la solución por completo dentro del cuerpo humano. Este procedimiento se realizó por quintuplicado.

5.1.6 Metodología de calentamiento propuesta

Finalmente se escribió un documento entregable para el instituto materno infantil en el que se explica paso a paso, teniendo en cuenta potencia del microondas, volumen de SIV y tiempo, como es el correcto calentamiento de la solución cristaloides cloruro de sodio al 0,9%. Además, de los aspectos importantes que se deben tener en cuenta antes de ingresar esta solución al horno microondas y qué hacer si la potencia del horno cambia (Anexo 2).

Es importante resaltar que este documento solo se enfatizó en la solución cloruro de sodio al 0.9%, ya que esta es la más utilizada durante un parto; y si se llegara a utilizar otro tipo de solución, es posible que se debe cambiar ligeramente la metodología anteriormente descrita y generar un nuevo tipo de documento.

5.2 Resultados

5.2.1 Réplica condiciones de calentamiento usadas en el Instituto Materno Infantil

Se realizó el calentamiento a la solución cristaloides de NaCl al 0,9% y 60s, 90s y 120s, y una potencia de microondas de 700 Watts en el horno microondas de la Universidad Nacional de Colombia; por quintuplicado y, se registraron las temperaturas de la solución dentro del envase (no del material plástico), antes y después del calentamiento. A continuación, se muestra el promedio obtenido para estos valores (Tabla 14). Es importante resaltar que con este experimento se observa el cambio de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la obtenida después de cada tiempo de calentamiento, lo cual va a ser importante al contrastar con los datos teóricos.

Tabla 14. Temperaturas de las SIVs en envases comerciales después de su calentamiento en el horno microondas de la Universidad Nacional de Colombia. Donde “ ΔT ” es el cambio de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura obtenida luego del calentamiento.

Tiempo de calentamiento (s)	60 s		90 s		120 s	
Termómetro infrarrojo	Temperatura inicial (°C)	19,1	Temperatura inicial (°C)	19,1	Temperatura inicial (°C)	19
	Temperatura final (°C)	34,9	Temperatura final (°C)	42,1	Temperatura final (°C)	51
	ΔT (°C)	15,8	ΔT (°C)	23	ΔT (°C)	32
Termómetro mercurio	Temperatura inicial (°C)	19	Temperatura inicial (°C)	19	Temperatura inicial (°C)	19
	Temperatura final (°C)	36	Temperatura final (°C)	42	Temperatura final (°C)	52
	ΔT (°C)	17	ΔT (°C)	23	ΔT (°C)	33
Termómetro punzón	Temperatura inicial (°C)	19	Temperatura inicial (°C)	19	Temperatura inicial (°C)	19
	Temperatura final (°C)	35	Temperatura final (°C)	42	Temperatura final (°C)	50
	ΔT (°C)	16	ΔT (°C)	23	ΔT (°C)	31

En la Figura 41 se ve de forma gráfica como aumenta la temperatura final a medida que el tiempo de calentamiento aumenta.

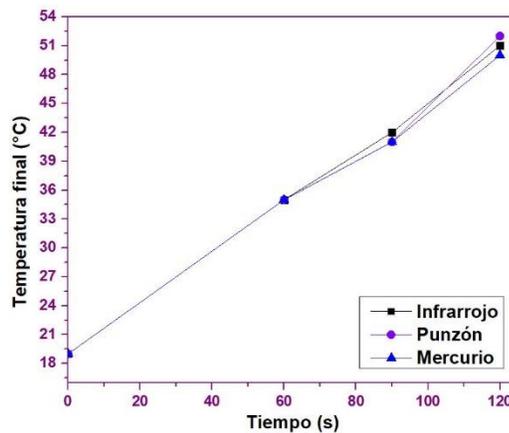


Figura 41. Curva de calentamiento de la solución cristaloides NaCl al 0,9% marca comercial a diferentes tiempos usando el horno microondas de la Universidad Nacional de Colombia.

Al analizar los datos anteriormente obtenidos se notó que el único tiempo de calentamiento adecuado utilizado por el IMI para que la temperatura sea óptima de entrada al cuerpo humano (40°C) es el de 90 s con una potencia de 700 Watts. Ya que al tiempo de calentamiento de 60 s solo genera una temperatura de calentamiento de 36°C, lo cual en

vez de evitar la hipotermia puede empezar a generarla. Por otra parte, los 120 s, también utilizados por el IMI, genera una temperatura de calentamiento mayor a 50°C, lo que puede provocar una situación de flebitis (inflamación de las venas) en el cuerpo humano.

5.2.2 Réplica metodología artículo “*Microwave oven: How to use it as a crystalloid fluid warmer*” en el laboratorio.

Una vez identificado la temperatura ideal de calentamiento la cual es de 40°C, se decidió establecer un calentamiento óptimo por medio de un modelo teórico el cual se comprobó experimentalmente. Lo primero que se estableció fue el rango de temperaturas iniciales, el cual depende de la temperatura presente en la sala de parto y de cesárea; y se calculó el cambio de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura a la que debe ingresar la solución cristalinoide al cuerpo humano (40°C) según la metodología reportada por Chittawatanarat y colaboradores.⁶¹ Los resultados de este cambio de temperatura se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Cambio de temperatura para la solución NaCl al 0.9% desde las diferentes temperaturas ambiente presentes en las salas de parto y nacimiento hasta la temperatura ideal de entrada de la solución al cuerpo humano.

Temperatura ambiente (°C)	15	16	17	18	19	20	21	22
Temperatura final (°C)	40							
ΔT (°C)	25	24	23	22	21	20	19	18

Luego de esto, se establecieron las condiciones necesarias para hacer el cálculo del tiempo de calentamiento, las cuales se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Condiciones iniciales calculo tiempo de calentamiento

Unidades	Valor
Potencia (W)	700
Volumen (mL)	500
Ajuste potencia	1,4
Temperatura final (°C)	40
Cp _{H2O} (J/g*K)	4,2

El ajuste de potencia se establece ya que los hornos no siempre calientan de igual manera, este valor es presentado como una variable modificable por el autor Chittawatannarat y colaboradores.⁶¹

A partir de los valores anteriores, se calculó con la ecuación 1 el tiempo de calentamiento en segundos, el cual se presenta en la Figura 42.

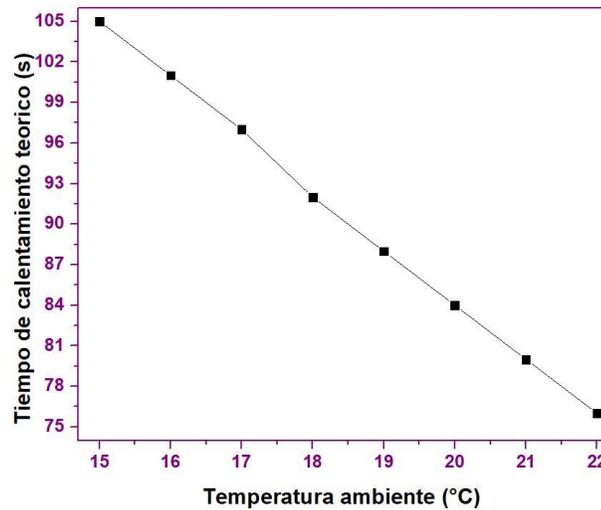


Figura 42. Tiempo de calentamiento a diferentes temperaturas iniciales

Como se observa la Figura 42, a mayor temperatura ambiente el tiempo de calentamiento es menor, como era de esperarse. En el laboratorio se replicaron estas condiciones teóricas en diferentes días con temperaturas ambientes diferentes y se obtuvo:

Tabla 17. Temperaturas obtenidas luego con tiempos de calentamiento teóricos

Temperatura ambiente tomada con termómetro infrarrojo (°C)	Tiempo de calentamiento teórico (s)	Temperatura obtenida experimentalmente con tiempo de calentamiento teórico (°C)
19,5	86	41,2
19,2	87	39,8
19,1	88	40,5
18,0	92	40,0
18,7	90	40,6

Se observa que los tiempos de calentamiento se mantuvieron cercanos a los 90 s, ya que la temperatura ambiente estuvo entre los 18 y 20°C. Es de notar que, aunque las temperaturas luego del calentamiento no siguieron como tal una tendencia, si se mantuvieron en el rango de los 40°C, la cual es la temperatura final óptima deseada. Por lo que se puede decir que esta ecuación de modelación (reportada por Chittawatanarat)⁵⁸ de tiempo de calentamiento cumplió con el objetivo de tener las temperaturas de calentamiento óptimas para las diferentes temperaturas ambiente que se pueden presentar en el hospital.

Adicional a esto, se estudió la influencia en la temperatura final de la SIV con respecto a la variación de la potencia del microondas, para así poder modelar unas ecuaciones útiles para el calentamiento de las SIVs si se tienen diferentes hornos microondas, como ocurre en Colombia. Estas se presentan a continuación

Tabla 18. Ecuaciones tiempos de calentamiento a diferentes potencias de hornos microondas

Potencia (W)	Ecuación
70	$TC(s) = -42 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 1680$
140	$TC(s) = -21 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 840$
210	$TC(s) = -14 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 560$
280	$TC(s) = -10,5 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 420$
350	$TC(s) = -8,4 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 336$
420	$TC(s) = -7 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 280$
490	$TC(s) = -6 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 240$
560	$TC(s) = -5,25 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 210$
630	$TC(s) = -4,7 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 187$
700	$TC(s) = -4,2 \cdot Tamb(^{\circ}C) + 168$

La tabla anterior nos ayuda a determinar como con la variación de la potencia y la temperatura ambiente ($Tamb$) podemos predecir el tiempo de calentamiento óptimo de la solución.

5.2.3 Determinación caída de temperatura de las SIVs desde el momento del calentamiento hasta la inserción completa en el cuerpo humano

Una vez determinados los tiempos de calentamiento en el horno microondas adecuados para la solución intravenosa por medio del análisis anterior, se pasó a determinar la caída de temperatura de la solución desde la salida del horno microondas hasta que ingresa completamente al cuerpo humano.

Para esto se realizó el calentamiento de la solución intravenosa en el horno microondas del laboratorio, ya que la temperatura ambiente era de 19°C y al utilizar la información de la Figura 42, el tiempo de calentamiento adecuado era de 90 s. Así que se calentaron 3 SIVs a 90s y se dejaron enfriando a temperatura ambiente durante 30 minutos, simulando el tiempo que demora en ingresar la solución intravenosa por completo dentro del cuerpo humano, que para uso práctico en este texto se llamara tiempo de vaciado. Así obteniendo la Figura 43.

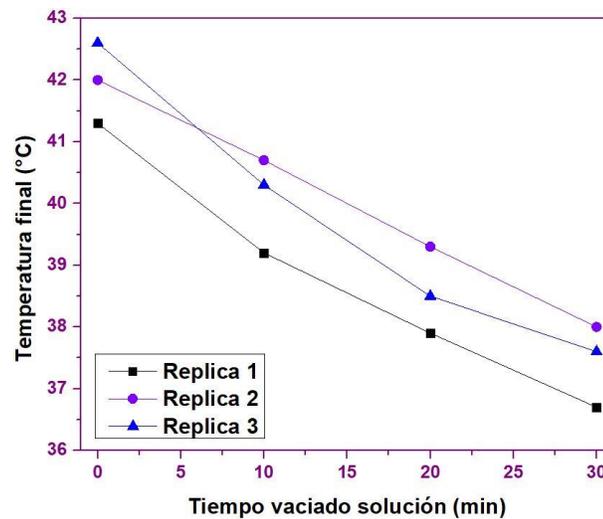


Figura 43. Caída de temperatura de las SIVs a través del tiempo de vaciado

Al analizar la Figura 43, es de notar que, pasados los 30 minutos, tiempo de vaciado por completo de la solución en el cuerpo humano, la temperatura no disminuye de los 37°C, lo

cual hace que la SIVs no vaya a generar estado de hipotermia y que el tiempo de calentamiento fue el adecuado para cumplir con esta condición.

5.2.4 Manual adecuado de calentamiento

Una vez determinados los valores de temperatura final después del calentamiento a diferentes tiempos en el horno microondas y establecido las condiciones de calentamiento de forma teórica basado en las variables de potencia del horno microondas, volumen de la solución intravenosa, delta de temperatura y constantes de calor específico y de ajuste, y de haberlos contrastado con los valores experimentales obtenidos luego del uso de la ecuación, se pasó a realizar un folleto con la información obtenida anteriormente. En este folleto se detalla el paso a paso de condiciones a tener en cuenta en la solución intravenosa a calentar, detalles de los hornos microondas de uso doméstico, metodología de calentamiento basada en la potencia del microondas, volumen de la solución y temperatura de la sala de parto o de cesárea; y recomendaciones generales sobre esta práctica. Dicho folleto se entregará al Dr. Luis Carlos Méndez y al anesthesiólogo Pedro Herrera, para su implementación en el IMI.

5.3 Conclusiones

Se determinaron las temperaturas después del calentamiento ejercido por el IMI a los tiempos de 60, 90 y 120 s.

Se obtuvieron los tiempos de calentamiento óptimos para las SIVs manejadas en el IMI a diferentes temperaturas ambientes basándose en la potencia del horno microondas usado por ellos.

Se generaron ecuaciones que ayudarán a obtener tiempos de calentamiento óptimos para diferentes potencias de microondas.

Se cumplió con el desarrollo de un protocolo adecuado de calentamiento para las SIVs utilizadas en el IMI.

5.4 Recomendaciones

Aunque no se recomienda el uso de hornos microondas para el calentamiento de las SIVs debido a que la radiación producida por este puede generar migración del plastificante del envase a las soluciones, es el único método con el que cuentan en el IMI, por lo cual en el protocolo de calentamiento se detalla la manera más segura de hacer este calentamiento, aunque lo esperado es que en un futuro cercano se dejaran de usar este tipo de envases para estas soluciones.

Proyecciones

Como se encontró a lo largo de este trabajo que el material del cual son realizados los envases de SIVs no son los más adecuados para estas, debido a que presentan plastificantes que están migrando al cuerpo humano y que en un futuro pueden traer complicaciones para el feto, el recién nacido o en edades posteriores, o para la madre, como ya se ha estudiado y encontrado en diferentes fuentes, se planteó la opción del uso de un material biodegradable como sustituto del PVC plastificado. Como se muestra a continuación dentro de una investigación que se ha venido desarrollando en el grupo de macromoléculas.

Polihidroxibutirato valerato (PHBV) como posible remplazo del PVC plastificado para el uso en envases de soluciones cristaloides intravenosas (SIVs): Obtención y caracterización de películas por *solvent casting* y extrusión

Inicialmente las películas de PHBV fueron obtenidas por *solvent casting*, técnica en la cual el polímero o la mezcla de polímeros se solubiliza en un solvente apropiado, para posteriormente dejarlo evaporar y así obtener una película. Lo cual para el caso del PHBV es cloroformo, solvente poco apropiado si las películas son usadas para empaques de dispositivos médicos.^{86,87} Adicionalmente, realizar procesos de escalamiento basados en las propiedades fisicoquímicas y mecánicas obtenidas en películas por *solvent casting* puede no ser muy apropiado debido a problemas para controlar la uniformidad de las películas y la reproducibilidad en su obtención, comparado con métodos como mezclado por fusión⁸⁸ o extrusión.^{89,90}

Teniendo en cuenta que, si las películas PHBV se obtienen por extrusión, el escalamiento basado en las propiedades obtenidas con estas películas será fácil, ya que la industria de los plásticos usa el proceso de extrusión como la principal herramienta para obtener películas poliméricas para su comercialización.⁹¹ Además la extrusión se hace libre de solventes, y el uso de temperaturas moderadas para el mezclado de los polímeros asegura

mejores dispersiones.^{92,93} Lo cual desde el punto de vista molecular, se asegura una mejor interacción química entre los polímeros conformantes de la mezcla que cuando la mezcla se hace por solvent casting. Sin olvidar que este proceso es totalmente reproducible.

Por todo lo anterior, en el presente trabajo se hace una comparación de las propiedades mecánicas, absorción de agua e hidrofobicidad de películas de PHBV realizadas por medio de *solvent casting* y extrusión. Lo cual permitirá establecer si sus propiedades permiten el remplazo del PVC plastificado presente en los envases de soluciones intravenosas estudiadas en este documento.

6.1 Desarrollo metodológico

6.1.1 Materiales

PHBV referencia DAN 02198 ($M_n=42000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) adquirido de Danimer Bioplastics® (Bainbridge, GA, USA) con un PDI=1,10, temperatura de fusión de 128-145°C determinado por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Este fue empleado sin ningún tipo de purificación adicional.

6.1.2 Preparación películas

Las metodologías utilizadas para el procesamiento de las mezclas fueron *solvent casting* y extrusión. Para la metodología de *solvent casting* el PHBV se vertió en un recipiente con cloroformo bajo agitación constante a una temperatura de 70°C, durante 2 horas, hasta obtenerse una disolución completa. A continuación, esta solución se vertió en un recipiente de vidrio de 200 mL, y se dejó por 48 horas, permitiendo la evaporación del solvente hasta la formación de una película homogénea, la cual finalmente se secó por 24 horas en una estufa a 50 °C.

Por otra parte, el proceso de extrusión se realizó con pellets de PHBV previamente secados en un horno a 50°C durante 72 horas, se procesó en una co-extrusora BKLAB28, Bimek con dimensiones de tornillo de D: 2", relación L/D=25 y velocidad de 40 rpm. El perfil de temperaturas se manejó de 175-190-200-200 °C, desde la tolva hasta el dado.

6.1.3 Ensayos de caracterización

- Estereoscopia

Se usó un estereomicroscopio marca Nikon, modelo SMZ800, con una pantalla para la captura y dimensionamiento de imágenes, modelo DS-L3, calibrado con un micrómetro análogo cuya resolución es de 0,001 mm, marca Mitutoyo.

- Esfuerzo – deformación

Siguiendo la norma ASTM D882 se elaboraron probetas de las películas PHBV con dimensiones de 1 mm x 10 mm x 100 mm. Se realizaron a 5 probetas por cada una de las mezclas PHBV, empezando con una velocidad de ensayo de 12,5 mm/min, la cual está dada para polímeros con baja deformación donde se encuentra reportado el PHBV. Sin embargo, los tiempos de falla de las probetas excedían los 10 min por prueba, por lo cual se pasó a la velocidad de 50 mm/min, la cual está dada para materiales con deformaciones medias.

- Absorción al agua

Análisis realizado siguiendo la norma ASTM D570 la cual establece una geometría específica para las probetas a usar, donde el espesor está dado por las condiciones de la película. Una vez obtenidas las probetas (24,4 x 7,62 mm), se realizó un secado en horno a 50°C durante 24 horas, para posteriormente medir y pesar las muestras con una precisión de 0.001 mm y 0.01 mg respectivamente. Luego se colocaron en contenedores cerrados llenos de agua destilada durante 24 horas a temperatura ambiente (17°C). Después de este tiempo, se limpió la superficie de las probetas con papel secante, y se vuelven a pesar y medir. El cálculo del incremento de peso se da en porcentaje según la Ecuación 2.

$$W_{At}, (\%) = \frac{W(t) - W_0}{W_0} * 100$$

Ecuación 2. Absorción de agua en el tiempo

Donde, W_{At} es la absorción de agua en el tiempo t , W_0 es el peso inicial de la muestra (en $t=0$) y W_t es el peso de la muestra en un tiempo de inmersión t , en este caso t es 24 horas.

- Hidrofobicidad por medición del ángulo de contacto

La medición indirecta de la hidrofobicidad de las películas de PHBV realizó bajo la norma ASTM D7490. Para este ensayo se tomaron láminas de 8x8 cm y espesor de 0,4 mm. El análisis fue realizado por triplicado a 20°C, usando agua destilada en un goniómetro de fabricación casera, depositando 10 µL y dejando un tiempo de equilibrio de 30 segundos.

- Permeabilidad al vapor de agua

Se realizó colocando las películas del envase en celdas de aluminio con un diámetro de 4 cm, las cuales contenían agua destilada. Se pesaron diariamente cada una de las celdas con el fin de determinar la pérdida de agua a través de los días. Se colocaron en una cámara con humedad relativa al 60% y temperatura de 23°C durante 5 días. Este ensayo se realizó bajo la norma ASTM E096.

- Permeabilidad al oxígeno

Se realizó colocando las películas en una celda de aluminio con un diámetro de 8 cm, la cual tiene válvulas que permiten el ingreso y salida de gases. Inicialmente se mide el contenido de oxígeno inicial en la celda por medio de una placa de platino, posteriormente se comienza a desplazar el oxígeno de la celda con la inyección de nitrógeno. Cuando el contenido de oxígeno en la celda sea cercano a 0 se cierran las válvulas. La celda se coloca en una cámara con humedad y temperatura fijas (60% y 20°C, respectivamente) y se mide el contenido de oxígeno durante cinco días. Este ensayo se realizó bajo la norma ASTM D3985.

6.2 Resultados

6.2.1 Preparación películas y estereoscopia

Por *solvent casting* se obtuvieron películas opacas, de tonalidad lechosa, con espesores entre 1,15 mm y 1,5 mm. Por el contrario, las películas extruidas son altamente homogéneas, con una superficie poco rugosa y sin porosidades visibles, aunque también opacas y de tonalidad crema.

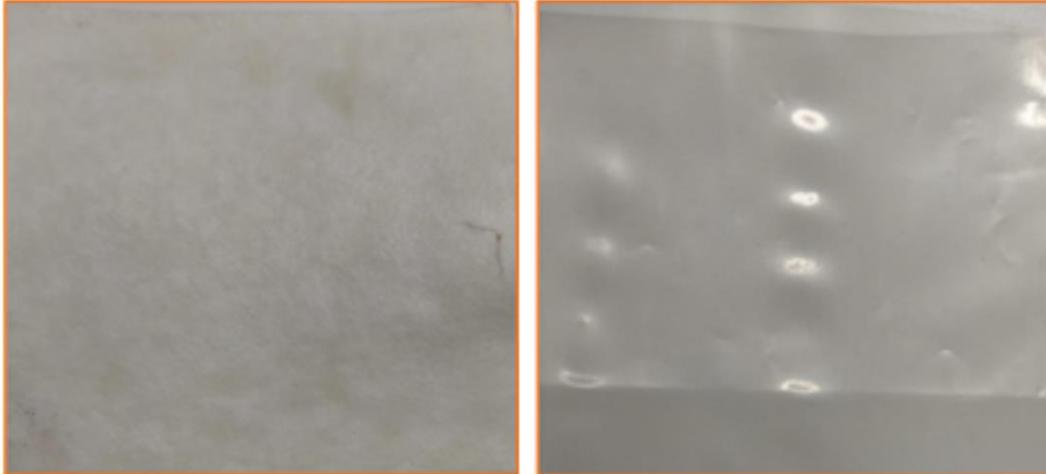


Figura 44. Películas de PHBV por *solvent casting* (izquierda) y por extrusión (derecha).

A simple vista, las películas extruidas muestran una mayor homogeneidad que las obtenidas por *solvent casting* (Figura 44), lo cual permite asegurar que las películas realizadas por el proceso de extrusión son las más adecuadas para su uso en un futuro como envases para las SIVs, y para realizar todas las caracterizaciones fisicoquímicas y mecánicas.

Para ver más en detalle los cambios de estas películas se realizó una estereoscopia a cada una de ellas.

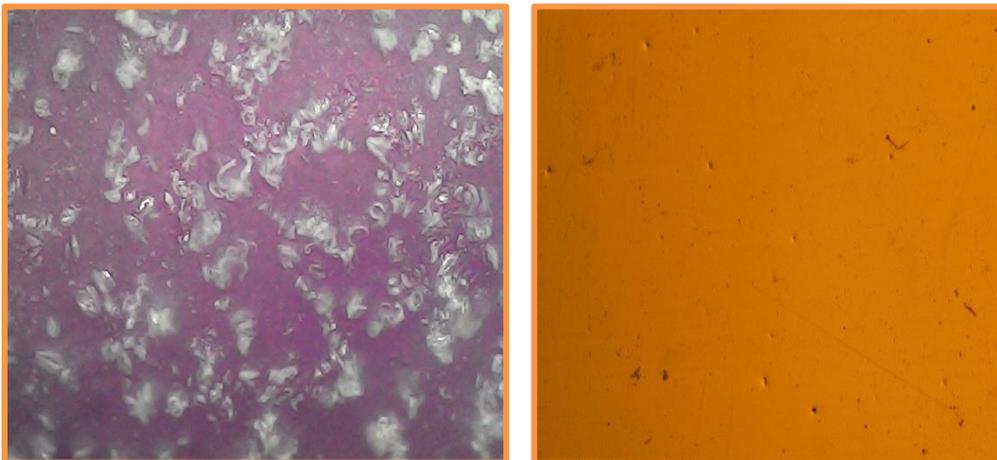


Figura 45. Estereoscopias películas PHBV por *solvent casting* (izquierda) y por extrusión (derecha).

Al observar la Figura 45 se reafirma lo anteriormente dicho, mientras que las películas de extrusión son lisas sin imperfecciones; se nota que el PHBV en las películas por *solvent casting* no compatibilizó de la manera adecuada con el cloroformo, por lo que se pueden apreciar partes del PHBV sin disolver.

6.2.2 Esfuerzo – deformación

Una vez determinadas las diferencias visuales entre las películas realizadas por extrusión y por *solvent casting*, se pasó a determinar su comportamiento de esfuerzo – deformación, y si la diferencia entre estos métodos se veía en los resultados de este ensayo. A continuación, se muestra de forma visual los resultados obtenidos de esfuerzo – deformación (Figura 46).

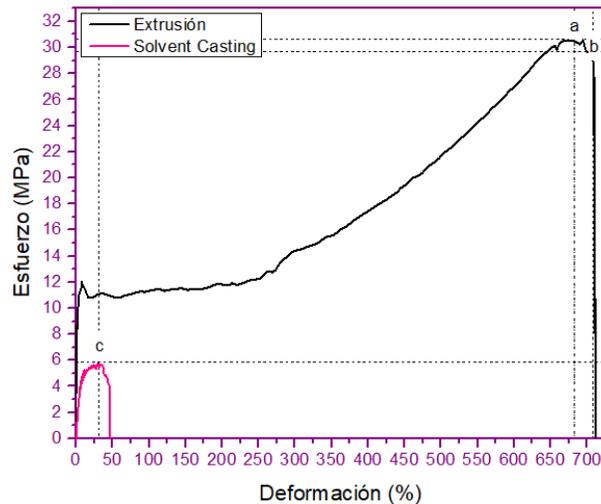


Figura 46. Gráfica esfuerzo - deformación de las películas de PHBV realizadas por *solvent casting* y extrusión.

Además, se presentan los valores de esfuerzo de ruptura, deformación a ruptura, y módulo de Young de cada una (Tabla 19).

Tabla 19. Propiedades medidas ensayo esfuerzo – deformación las películas de PHBV realizadas por *solvent casting* y extrusión.

Muestra	Esfuerzo Máximo (MPa)	Deformación Máxima (%)	Esfuerzo de ruptura (MPa)	Deformación de ruptura (%)	Módulo de elasticidad (MPa)
<i>Solvent casting</i>	5,37±0,83	30,12 ± 0,66	5,37±0,83	30,12 ± 0,66	86,76 ± 5,80
Extrusión	30,24±3,05	682,63 ±5,10	29,66±0,03	707,45 ±5,10	98,35 ± 9,42

Al analizar los valores de esfuerzo – deformación para las películas realizadas por extrusión y *solvent casting*, se observa que la deformación soportada por la película de *solvent casting* es menor al 10% que la de extrusión, lo cual demuestra que esta es bastante frágil. Adicional a esto su esfuerzo máximo soportado es solo el 20% que la película de extrusión, esto debido muy probablemente a los poros e irregularidades que presenta. En cuanto al comportamiento entre la película de PHBV por extrusión y a la de PVC de las SIVs, es de resaltar que las películas de PHBV presentan un comportamiento termoplástico, lo cual hace que se observe su zona elástica, plástica y de ruptura. En cuanto a los valores de esfuerzo máximo, deformación máxima y módulo de elasticidad, el PHBV presenta mejores propiedades, haciendo que el futuro envase sea más resistente a la tensión.

6.2.3 Absorción al agua

Se determinó la absorción al agua tanto para los envases de PHVB como de PVC de las SIVs. Ya que esta propiedad es un determinante en su tiempo de vida antes y durante su uso.

Tabla 20. Valores de absorción al agua en películas de PHBV obtenidas por *solvent casting* y extrusión.

Muestra	Muestra acondicionada	Muestra húmeda	% Incremento en peso
	Peso (mg)	Peso(mg)	
<i>Solvent casting</i>	2017,14 ± 174,76	2031,15 ± 175,43	0,70± 0,19
Extrusión	290,77± 29,05	295,48± 29,47	1,62± 0,13

Respecto a los valores obtenidos para las películas de PHBV y de PVC son muy similares, con porcentajes de absorción de agua máximo de 1,62% para el PHBV. Lo cual concluye que, aunque no es tan impermeable como el PVC, si tiene una baja absorción al agua, lo que lo hace un material bueno para el almacenamiento de SIVs, ya que como estas son casi 100% agua, no harán que se hinche el material.

Tabla 21. Valores de absorción al agua para películas de PVC del envase comercial.

Cara envase	Muestra acondicionada	Muestra húmeda	% Incremento en peso
	Peso (mg)	Peso(mg)	
Frontal	715,15 ± 19,79	717,83 ± 19,57	0,37± 0,049
Posterior	679,38 ± 36,81	681,93 ±36,88	0,38± 0,011

6.2.4 Hidrofobicidad

A continuación (Figura 47), se muestra el resultado del ángulo de contacto para el PHBV por extrusión y *solvent casting*, y para el envase de PVC de las SIVs; cabe resaltar que esta medición se hizo por decuplicado y se reporta el valor promedio.

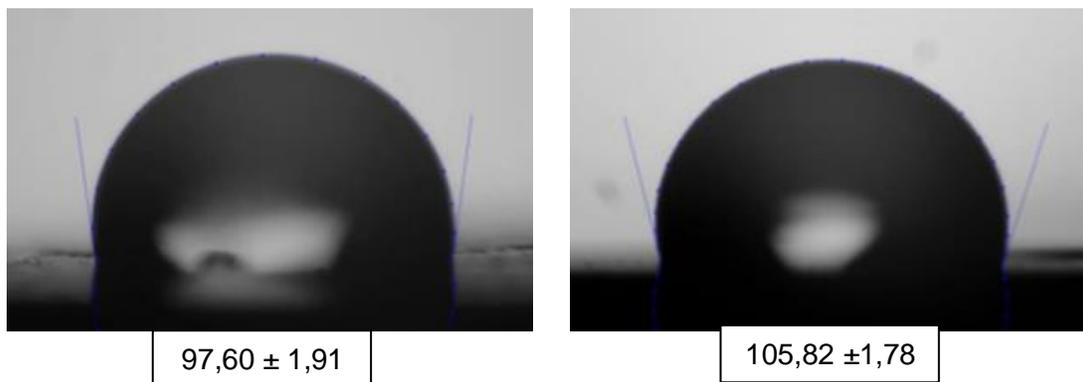


Figura 47. Ángulo de contacto de las películas de PHBV por *solvent casting* (izquierda) y extrusión (derecha).

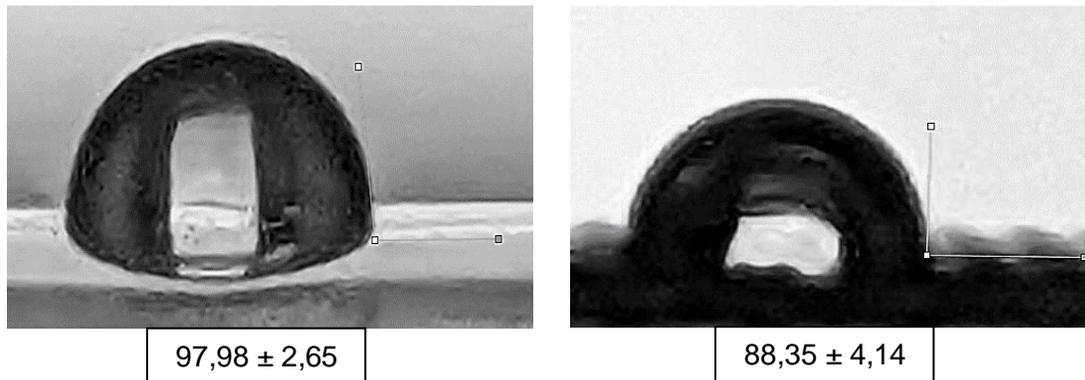


Figura 48. Angulo de contacto de las películas de PVC cara frontal (izquierda) y cara posterior (derecha)

Al comparar los valores de ángulo de contacto, con lo cual indirectamente se mide la hidrofobicidad superficial del PHBV y PVC, podemos observar que los valores para los dos son similares. Ya que para la película de PHBV obtenida ya sea por *solvent casting* o extrusión, tiene un valor de ángulo de contacto mayor a los 90°. Lo que las hace adecuadas para el envase de este tipo de SIVs, ya que el valor del PVC también está por los 90°. Este valor de 90° según la definición de ángulo de contacto, es que a un ángulo de contacto mayor a 90° el material es hidrofóbico, lo cual para nuestro caso nos permite establecer tanto que ni el PVC ni el PHBV van a ser afines al agua. Es interesante de ver en este punto que la hidrofobicidad de las caras el envase fue diferente, ya que la cara posterior, la cual es rugosa, es menor, esto debido al acabado superficial del material.

6.2.5 Permeabilidad al vapor de agua

Esta propiedad solo se pudo determinar para las películas por extrusión, debido a que las películas obtenidas por *solvent casting* presentaban irregularidades como poros, por los cuales la medida de permeabilidad al vapor de agua no iba a ser real. Este ensayo se realizó por triplicado y a continuación se presentan los valores promedio obtenidos.

Tabla 22. Valores promedio de la permeabilidad al vapor de agua de las películas de PHBV obtenidas por extrusión.

Método de obtención	Valor obtenido	Unidades
Extrusión	188,23 ± 62,86	g mm/m ² atm d

6.2.6 Permeabilidad al oxígeno

Similar al caso de la permeabilidad al vapor de agua, esta propiedad solo se pudo medir en las películas obtenidas por extrusión, debido a las irregularidades presentadas en las de *solvent casting*. Este ensayo también se realizó por triplicado y este es su valor promedio.

Tabla 23. Valores promedio de la permeabilidad al oxígeno de las películas de PHBV obtenidas por extrusión.

Método de obtención	Valor obtenido	Unidades
Extrusión	176,57 ± 37,25	cm ³ mm/m ² atm

En los valores de permeabilidad al vapor de agua y al oxígeno, los presentados por el PVC son mayores a los de las películas de PHBV. Lo cual indica que el PVC es más permeable, explicación dada por el comportamiento del plastificante en su estructura, ya que en este al ser una molécula grande, amplía la estructura del PVC generando vacíos en esta y permitiendo más fácil el paso del vapor de agua o del oxígeno. Lo cual es importante, debido a que en el calentamiento produce vapor de agua, que, si no tiene una forma de salir del envase, puede provocar que este se explote. Aunque los valores del PHBV no son lejanos a los del PVC, se deben analizar con más detalle estas propiedades.

6.3 Conclusiones

Los envases de PHBV serían un posible remplazo del PVC plastificado usado actualmente en los envases de SIVs ya que se pueden producir por extrusión, sin degradarse y generando una película lisa y sin imperfecciones como es la necesaria para este tipo de envases.

Aunque la realización de películas por medio de *solvent casting* es una buena forma de analizar las propiedades y comportamiento de un material cuando se tiene una cantidad limitada de este, se pudo observar que sus propiedades variaron respecto a las de las películas obtenidas por extrusión. Ya que no hubo una buena compatibilidad entre el PHBV y el solvente (cloroformo) con el que se hicieron. Además, una ventaja que ofrece la extrusión es que es un proceso de transformación térmico en el que no es necesario solvente, por lo cual se obtuvieron películas homogéneas tanto en su evaluación visual como con los valores obtenidos de las propiedades medidas, los cuales fueron similares a los reportados en la bibliografía.

Es interesante observar el cambio en las propiedades de hidrofobicidad y absorción de agua para las caras frontal y posterior del envase de solución intravenosa de NaCl al 0.9% comercial, esto debido a su acabado superficial. Ya que el material al ser más rugoso su hidrofobicidad es mayor y su absorción al agua disminuye.

En cuanto a los valores de ensayo de esfuerzo – deformación, absorción al agua, hidrofobicidad y permeabilidad al vapor de agua y al oxígeno, el PHBV y el PVC presentaron valores similares, por lo cual en una primera instancia se podría afirmar que este material si fuese un remplazo ideal para el PVC plastificado encontrado en los envases comerciales. Es decir, desde un punto fisicoquímico y mecánico cumplen con las propiedades necesarias para ser un remplazo del material usado actualmente, sin presentar los problemas de migración de plastificantes y de disposición final, ya que este no posee aditivos y es biodegradable.

Otro punto importante es el costo que representa producir un envase de PVC respecto a uno de PHBV, ya que el PVC al ser un material más económico es mucho más apetecible en el mercado. Pero en este caso, desde mi punto de vista y como conclusión de toda la investigación, debería primar la salud de la mujer embarazada y del feto que se está formando dentro de ella, que el costo que puede implicar fabricar el envase en un material

más amigable con el ser humano, ya que se está propiciando la aparición a futuro de efectos adversos sobre la población que debe utilizar dichos empaques poliméricos

6.4 Recomendaciones

Aunque como se mencionó anteriormente el PHBV parece ser una buena opción para el remplazo del PVC plastificado, se deben realizar ensayos en los que se esté en contacto con la SIVs y observar su comportamiento al estar expuesto al calentamiento microondas, y de esta manera determinar por medio de las pruebas anteriormente presentadas si hay un cambio en el material llegando hasta su degradación.

Adicionalmente se debe tener en cuenta su coloración, ya que las películas de PHBV tienen una coloración lechosa, y para los envases de SIVs es necesario que sean translucidos debido a que se necesita corroborar que no haya ninguna partícula o contaminante en la solución. Por lo cual se debe evaluar cómo obtener una película más translúcida.

Bibliografía

- (1) McGee, S. R. *EVIDENCE-BASED PHYSICAL DIAGNOSIS*, 3rd ed.; ELSEVIER: Philadelphia, 2012.
- (2) Fleisher, G. R.; Ludwig, S. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, 6th ed.; Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- (3) Sperelakis, N. *Cell Physiology Source Book*, 4th ed.; Academic Press, 2011.
- (4) Bachur, R. G.; Shaw, K. N.; Chamberlain, J. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, 6th ed.; Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- (5) Nagami, G. T. Hyperchloremia – Why and How. *Nefrología* **2016**, 36 (4), 347–353. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.001>.
- (6) Thomas, D. L.; Lythgoe, M. F.; Pell, G. S.; Calamante, F.; Ordidge, R. J. The Measurement of Diffusion and Perfusion in Biological Systems Using Magnetic Resonance Imaging. *Phys Med Biol* **2000**, 45 (8), R97–R138. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/8/201>.
- (7) Gamundi Planas, M. C.; Gaspar Carreño, M. Influencia Del Producto Sanitario Sobre El Medicamento y Su Efecto. *El Farmacéutico Hospitales*. 2011, pp 25–32.
- (8) Borja Orantes, J. M.; Eva Hernández, S. J. RECOPIACIÓN BIBLIOGRAFICA DE MATERIALES DE ENVASE PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO, PARA LAS FORMAS FARMACÉUTICAS LIQUIDAS, SÓLIDAS Y SEMISÓLIDAS. , Universidad de el Salvador, San Salvador, 2006.
- (9) Farmaceutica, P. *La evolución y características de los contenedores de las soluciones inyectables de gran volumen*.
- (10) Textos científicos. *Propiedades del polietileno*. <https://www.textoscientificos.com/polimeros/polietileno/propiedades> (accessed 2022-09-07).

- (11) van Dooren, A. A. PVC as Pharmaceutical Packaging Material. *Pharm Weekbl* **1991**, 13 (3), 109–118. <https://doi.org/10.1007/BF01981526>.
- (12) PVC MED ALLIANCE. Why PVC Should Remain the Preferred Material in Healthcare and Elsewhere. Brussels 2022, pp 1–24.
- (13) Parisian, S. The Potential for Adverse Reactions Due to the Presence of Additives and Preservatives in Intravenous Solutions and Medications. *Journal of Vascular Access Devices* **1996**, 1 (4), 5–14. <https://doi.org/10.2309/108300896778225194>.
- (14) Madrigal-Cadavid, J.; Amariles, P. Incompatibilidad de Medicamentos Intravenosos: Revisión Estructurada. *Ces Medicina* **2017**, 31 (1), 58–69. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.31.1.6>.
- (15) Thomas, J. A.; Darby, T. D.; Wallin, R. F.; Garvin, P. J.; Martis, L. A Review of the Biological Effects of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol* **1978**, 45 (1), 1–27. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(78\)90024-8](https://doi.org/10.1016/0041-008X(78)90024-8).
- (16) Rodríguez Arreola, A. EXPOSICIÓN A FTALATOS EN MUJERES GESTANTES DE COMUNIDADES DE LA RIBERA DEL LAGO DE CHAPALA, Universidad de Guadalajara, Jalisco, 2015. <https://riudg.udg.mx/visor/pdfjs/viewer.jsp?in=j&pdf=20.500.12104/84787/1/MCUCBA10171FT.pdf> (accessed 2022-09-07).
- (17) Plastivida. *Esteres de Ftalatos su Relación con el PVC y sus Diferentes*. <https://studylib.es/doc/7849646/esteres-de-ftalatos-su-relaci%C3%B3n-con-el-pvc-y-sus-diferentes> (accessed 2022-09-07).
- (18) Hahladakis, J. N.; Velis, C. A.; Weber, R.; Iacovidou, E.; Purnell, P. An Overview of Chemical Additives Present in Plastics: Migration, Release, Fate and Environmental Impact during Their Use, Disposal and Recycling. *J Hazard Mater* **2018**, 344, 179–199. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.10.014>.
- (19) KleydisSuárez, V.; Rodríguez, A. L. Modelización Termodinámica Del Calentamiento de Soluciones Intravenosas; 2017.
- (20) Štrac, I. V.; Pušić, M.; Gajski, G.; Garaj-Vrhovac, V. Presence of Phthalate Esters in Intravenous Solution Evaluated Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry Method. *Journal of Applied Toxicology* **2013**, 33 (3), 214–219. <https://doi.org/10.1002/jat.1741>.
- (21) Venkatasubrahmanayam, K.; Ram Babu, B.; Poornaiah, B.; Srinivasa Rao, Y. The Effect of Microwave Radiation on Polyvinyl Chloride-Graphite Thick

- Film Resistors. *Microelectronics International* **2014**, 31 (2), 99–103.
<https://doi.org/10.1108/MI-09-2013-0041>.
- (22) Salwa Abdel Sadic Khalil. Effect of Ionizing Radiation on the Properties of Prepared Plastic/Starch Blends and Their Applications as Biodegradable Materials, University College for Women Ain Shams University, El cairo, 2010.
- (23) CIEMTO. Centro de información y estudio de medicamentos y tóxicos. *Calentamiento de soluciones para administración intravenosa*. Universidad de Antioquia. Facultad de medicina.
https://ciemto.medicinaudea.co/system/comfy/cms/files/files/000/000/332/original/caso_clínico_4.pdf (accessed 2023-01-14).
- (24) Mrkić, S.; Galić, K.; Ivanković, M. Effect of Temperature and Mechanical Stress on Barrier Properties of Polymeric Films Used for Food Packaging. *Journal of Plastic Film & Sheeting* **2007**, 23 (3), 239–256.
<https://doi.org/10.1177/8756087907086102>.
- (25) Galotto, M. J.; Ulloa, P. A.; Hernández, D.; Fernández-Martín, F.; Gavara, R.; Guarda, A. Mechanical and Thermal Behaviour of Flexible Food Packaging Polymeric Films Materials under High Pressure/Temperature Treatments. *Packaging Technology and Science* **2008**, 21 (5), 297–308.
<https://doi.org/10.1002/pts.807>.
- (26) Haji Harunarashid, N. Z. I.; Lim, L. H.; Harunsani, M. H. Phthalate Sample Preparation Methods and Analysis in Food and Food Packaging: A Review. *Food Anal Methods* **2017**, 10 (12), 3790–3814.
<https://doi.org/10.1007/s12161-017-0938-7>.
- (27) Excellence. *Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital*; National Institute for Health and Care, 2017.
- (28) Epstein EM, W. M. *Crystalloid Fluids*. StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537326/> (accessed 2022-11-15).
- (29) Rudloff, E.; Hopper, K. Crystalloid and Colloid Compositions and Their Impact. *Front Vet Sci* **2021**, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.639848>.
- (30) Centers for disease control and prevention. *Intravenous Fluids*. Module 3. Intravenous Fluids and The Dengue Patient — A Closer Look.
- (31) Wesley, J. R. Intravenous Containers and Solution Packaging. *Nutrition* **2000**, 16 (7–8), 597–598. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00330-0](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00330-0).
- (32) Benavides Cuellar, M. A. PROYECTO DE INVESTIGACION APLICADA: Aplicaciones de Los Polimeros En La Medicina . *INFORMADOR TECNICO*. Cali 2000, pp 31–36.

- (33) McKeen, L. W. Plastics Used in Medical Devices. In *Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices*; Elsevier, 2014; pp 21–53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-22805-3.00003-7>.
- (34) Corpaul. *Solución cloruro de sodio al 0,9%*. Corpaul.
- (35) Plastics Europe; EPRO. *Plásticos – Situación en 2020*. Plastics Europe.
- (36) Johnsen, T. *When plastics revolutionised healthcare – medical devices in a historical perspective*. PVCMed Alliance.
- (37) Gavrilă, D. E. Studies of Degradation of Plasticized Polyvinyl Chloride. *Int J Eng Res Appl* **2016**, 6 (1), 56–63.
- (38) Herbert, C. G.; de Andrade Lima, L. R.; Gonçalves, C. Alternative to Phthalate Plasticizer for PVC/NBR Formulation Used in Automotive Fuel System with Biodiesel; 2017. <https://doi.org/10.4271/2017-01-0482>.
- (39) Erythropel, H. C.; Maric, M.; Nicell, J. A.; Leask, R. L.; Yargeau, V. Leaching of the Plasticizer Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) from Plastic Containers and the Question of Human Exposure. *Appl Microbiol Biotechnol* **2014**, 98 (24), 9967–9981. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-6183-8>.
- (40) Autian, J. Toxicity and Health Threats of Phthalate Esters: Review of the Literature. *Environ Health Perspect* **1973**, 4, 3–26. <https://doi.org/10.1289/ehp.73043>.
- (41) Haned, Z.; Moulay, S.; Lacorte, S. Migration of Plasticizers from Poly(Vinyl Chloride) and Multilayer Infusion Bags Using Selective Extraction and GC–MS. *J Pharm Biomed Anal* **2018**, 156, 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.04.011>.
- (42) Center for Devices and Radiological Health U.S. Food and Drug Administration. *Safety Assessment of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices*; Rockville, 2001.
- (43) Malarvannan, G.; Onghena, M.; Verstraete, S.; van Puffelen, E.; Jacobs, A.; Vanhorebeek, I.; Verbruggen, S. C. A. T.; Joosten, K. F. M.; van den Berghe, G.; Jorens, P. G.; Covaci, A. Phthalate and Alternative Plasticizers in Indwelling Medical Devices in Pediatric Intensive Care Units. *J Hazard Mater* **2019**, 363, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.09.087>.
- (44) Markarian, J. PVC Additives – What Lies Ahead? *Plastics, Additives and Compounding* **2007**, 9 (6), 22–25. [https://doi.org/10.1016/S1464-391X\(07\)70153-8](https://doi.org/10.1016/S1464-391X(07)70153-8).

- (45) Rodríguez Arreola, A. EXPOSICIÓN A FTALATOS EN MUJERES GESTANTES DE COMUNIDADES DE LA RIBERA DEL LAGO DE CHAPALA, UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA, Zapopan, 2015.
- (46) Plastivida. Esteres de Ftalatos: Su Relación Con El PVC y Sus Diferentes Aplicaciones . *Entidad Técnica Profesional Especializada en Plásticos y Medio Ambiente*. Reconquista 2007, pp 8–12.
- (47) Shea, K. M. Pediatric Exposure and Potential Toxicity of Phthalate Plasticizers. *Pediatrics* **2003**, 111 (6), 1467–1474. <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1467>.
- (48) den Braver-Sewradj, S. P.; Piersma, A.; Hessel, E. V. S. An Update on the Hazard of and Exposure to Diethyl Hexyl Phthalate (DEHP) Alternatives Used in Medical Devices. *Crit Rev Toxicol* **2020**, 50 (8), 650–672. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1816896>.
- (49) Report Linker. Non-PVC IV Bags Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product, By Material, By Content And Segment Forecasts, 2022 - 2030. *Grand View Research*. San Francisco May 18, 2022.
- (50) Tüzüm Demir, A. P.; Ulutan, S. Migration of Phthalate and Non-Phthalate Plasticizers out of Plasticized PVC Films into Air. *J Appl Polym Sci* **2012**, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/app.38291>.
- (51) Aouachria, K.; Quintard, G.; Massardier-Nageotte, V.; Belhaneche-Bensemra, N. The Effect of Di-(2-Ethyl Hexyl) Phthalate (Dehp) as Plasticizer on the Thermal and Mechanical Properties of Pvc/Pmma Blends. *Polímeros* **2014**, 24 (4), 428–433. <https://doi.org/10.1590/0104-1428.1588>.
- (52) Satapathy, S.; Palanisamy, A. Mechanical and Barrier Properties of Polyvinyl Chloride Plasticized with Dioctyl Phthalate, Epoxidized Soybean Oil, and Epoxidized Cardanol. *Journal of Vinyl and Additive Technology* **2021**, 27 (3), 599–611. <https://doi.org/10.1002/vnl.21831>.
- (53) Rijavec, T. Plastics in Heritage Collections: Poly(Vinyl Chloride) Degradation and Characterization. *Acta Chim Slov* **2020**, 67 (4), 993–1013. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6479>.
- (54) Chiellini, F.; Ferri, M.; Latini, G. Physical–Chemical Assessment of Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate Leakage from Poly(Vinyl Chloride) Endotracheal Tubes after Application in High Risk Newborns. *Int J Pharm* **2011**, 409 (1–2), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.024>.
- (55) Keller, P. E.; Kouzes, R. T. *Water Vapor Permeation in Plastics*; Richland, WA (United States), 2017. <https://doi.org/10.2172/1411940>.

- (56) Haned, Z.; Moulay, S.; Lacorte, S. Migration of Plasticizers from Poly(Vinyl Chloride) and Multilayer Infusion Bags Using Selective Extraction and GC–MS. *J Pharm Biomed Anal* **2018**, *156*, 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.04.011>.
- (57) Castillo, C.; Candia, C.; Marroquín, H. Manejo de La Temperatura En El Perioperatorio y Frecuencia de Hipotermia Inadvertida En Un Hospital General. *Revista Colombiana de Anestesiología* **2013**, *41*, 97–103.
- (58) John, M.; Ford, J.; Harper, M. Peri-Operative Warming Devices: Performance and Clinical Application. *Anaesthesia* **2014**, *69* (6), 623–638. <https://doi.org/10.1111/anae.12626>.
- (59) Yokoyama, K.; Suzuki, M.; Shimada, Y.; Matsushima, T.; Bitó, H.; Sakamoto, A. Effect of Administration of Pre-Warmed Intravenous Fluids on the Frequency of Hypothermia Following Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *J Clin Anesth* **2009**, *21* (4), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2008.12.010>.
- (60) López, Á.; Suárez, K. MODELIZACIÓN TERMODINÁMICA DEL CALENTAMIENTO DE SOLUCIONES INTRAVENOSAS. *Vita Scientiis* **2018**, *1*, 34–45.
- (61) Chittawatanarat, K.; Akanitthaphichat, S. Microwave Oven: How to Use It as a Crystalloid Fluid Warmer. *J Med Assoc Thai* **2009**, *92* (11), 1428–1433.
- (62) Rischall, M. L.; Rowland-Fisher, A. Evidence-Based Management Of Accidental Hypothermia In The Emergency Department. *Emerg Med Pract* **2016**, *18* (1), 1–18; quiz 18–19.
- (63) Sieunarine, K.; White, G. H. Full-Thickness Burn and Venous Thrombosis Following Intravenous Infusion of Microwave-Heated Crystalloid Fluids. *Burns* **1996**, *22* (7), 568–569. [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(96\)00020-4](https://doi.org/10.1016/0305-4179(96)00020-4).
- (64) Leaman, P. L.; Martyak, G. G. Microwave Warming of Resuscitation Fluids. *Ann Emerg Med* **1985**, *14* (9), 876–879. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(85\)80637-5](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(85)80637-5).
- (65) Anshus, J. S.; Endahl, G. L.; Mottley, J. L. Microwave Heating of Intravenous Fluids. *Am J Emerg Med* **1985**, *3* (4), 316–319. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(85\)90054-3](https://doi.org/10.1016/0735-6757(85)90054-3).
- (66) Delaney, A. Reliability of Modern Microwave Ovens to Safely Heat Intravenous Fluids for Resuscitation. *Emergency Medicine Australasia* **2001**, *13* (2), 181–185. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2026.2001.00207.x>.
- (67) Martucci, J. Medication Delivery. 2004/0104271 A1, June 3, 2004.

- (68) Plastics Europe - Association of Plastics Manufactures. *Plastics – the Facts 2020*. PLASTICS EUROPE.
- (69) Gotlib, E. M.; Grinberg, L. P.; Chakirov, R. R. Composition of Incineration Products of Plasticized PVC Materials. *React Funct Polym* **2001**, *48* (1–3), 209–213. [https://doi.org/10.1016/S1381-5148\(01\)00051-7](https://doi.org/10.1016/S1381-5148(01)00051-7).
- (70) Baxter. PVC EN MOVIMIENTO. *Memoria de responsabilidad corporativa 2020*. Cali June 9, 2021.
- (71) Chiulan, I.; Mihaela Panaitescu, D.; Nicoleta Frone, A.; Teodorescu, M.; Andi Nicolae, C.; Cășărică, A.; Tofan, V.; Sălăgeanu, A. Biocompatible Polyhydroxyalkanoates/Bacterial Cellulose Composites: Preparation, Characterization, and *in Vitro* Evaluation. *J Biomed Mater Res A* **2016**, *104* (10), 2576–2584. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35800>.
- (72) mexpolimeros. *polihidroxibutirato-valerato*. Biopolímeros.
- (73) El-Hadi, A.; Schnabel, R.; Straube, E.; Müller, G.; Henning, S. Correlation between Degree of Crystallinity, Morphology, Glass Temperature, Mechanical Properties and Biodegradation of Poly (3-Hydroxyalkanoate) PHAs and Their Blends. *Polym Test* **2002**, *21* (6), 665–674. [https://doi.org/10.1016/S0142-9418\(01\)00142-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9418(01)00142-8).
- (74) Lindhoff, G. A.; MacG. Palmer, J. H. An Assessment of the Thermal Safety of Microwave Warming of Crystalloid Fluids. *Anaesthesia* **2000**, *55* (3), 251–254. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2000.01319.x>.
- (75) Baxter Healthcare Corporation. Baxter Sodium Chloride Injection, USP in AVIVA Plastic Container. *FDA*. Deerfield September 2013, pp 1–6. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(88\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0010-440x(88)90011-9).
- (76) Smith, B. The Infrared Spectra of Polymers II: Polyethylene. *Spectroscopy*. 2021, pp 24–29.
- (77) MERCK. *TABLA DE ESPECTRO DE INFRARROJOS POR INTERVALO DE FRECUENCIA*. Sigma Aldrich webpage.
- (78) Khalajmasoumi, M.; Koloor, S. S. R.; Arefnia, A.; Ibrahim, I. S.; Yatim, J. M. Hyperelastic Analysis of High Density Polyethylene under Monotonic Compressive Load. *Applied Mechanics and Materials* **2012**, *229–231*, 309–313. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.229-231.309>.
- (79) Poitou, K.; Rogez-Florent, T.; Lecoeur, M.; Danel, C.; Regnault, R.; Vérité, P.; Monteil, C.; Foulon, C. Analysis of Phthalates and Alternative Plasticizers in Gloves by Gas Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–UV Detection: A Comparative Study. *Toxics* **2021**, *9* (9), 200. <https://doi.org/10.3390/toxics9090200>.

- (80) Yuan, X.; Liu, T.; Gao, L.; Xing, L.; Zhu, Y.; Li, S. A Convenient Separation Method for Di(2-Ethylhexyl)Phthalate by Novel Superparamagnetic Molecularly Imprinted Polymers. *RSC Adv* **2018**, *8* (63). <https://doi.org/10.1039/c8ra07316c>.
- (81) Hitachi High-Technologies Corporation. Analysis of Bis (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in Drinking Water. *Chromaster*. Chiyoda 2022.
- (82) Centro Nacional de Información Biotecnológica. *Ftalato de dietilo*. PubChem.
- (83) Centro Nacional de Información Biotecnológica. *Ftalato de dibutilo*. PubChem.
- (84) GreenFacts. *Ftalatos Dibutilftalato*. GreenFacts.
- (85) Rastegari, F.; Amin, M. M.; Ebrahim, K. Risk of Phthalate Exposure among Hospitalized Patient via Intravenous Fluids Receiving. *Iranian Journal of Toxicology* **2017**, *11* (3), 33–38. <https://doi.org/10.29252/arakmu.11.3.33>.
- (86) Ribeiro, F. A. dos S. V.; Cavalcante, M. de P.; Tavares, M. I. B.; Melo, A. R. A. Effect of Modified Microcrystalline Cellulose on Poly(3-Hydroxybutyrate) Molecular Dynamics by Proton Relaxometry. *Polymers and Polymer Composites* **2021**, *29* (5), 553–560. <https://doi.org/10.1177/0967391120926078>.
- (87) ASTDR. *ToxFAQs™ sobre el cloroformo*. ASTDR. Agencia para sustancias tóxicas y el registro de enfermedades.
- (88) Mofokeng, J. P.; Luyt, A. S. Dynamic Mechanical Properties of PLA/PHBV, PLA/PCL, PHBV/PCL Blends and Their Nanocomposites with TiO₂ as Nanofiller. *Thermochim Acta* **2015**, *613*, 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2015.05.019>.
- (89) Bledzki, A. K.; Jaszkiwicz, A. Mechanical Performance of Biocomposites Based on PLA and PHBV Reinforced with Natural Fibres – A Comparative Study to PP. *Compos Sci Technol* **2010**, *70* (12), 1687–1696. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2010.06.005>.
- (90) Jost, V. Blending of Polyhydroxybutyrate-Co-Valerate with Polylactic Acid for Packaging Applications – Reflections on Miscibility and Effects on the Mechanical and Barrier Properties. *Chem Biochem Eng Q* **2015**, *29* (2), 221–246. <https://doi.org/10.15255/CABEQ.2014.2257>.
- (91) Olejnik, O.; Masek, A.; Zawadzillo, J. Processability and Mechanical Properties of Thermoplastic Polylactide/Polyhydroxybutyrate (PLA/PHB) Bioblends. *Materials* **2021**, *14* (4), 898. <https://doi.org/10.3390/ma14040898>.

- (92) Zhao, H.; Cui, Z.; Wang, X.; Turng, L.-S.; Peng, X. Processing and Characterization of Solid and Microcellular Poly(Lactic Acid)/Polyhydroxybutyrate-Valerate (PLA/PHBV) Blends and PLA/PHBV/Clay Nanocomposites. *Compos B Eng* **2013**, *51*, 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2013.02.034>.
- (93) Boufarguine, M.; Guinault, A.; Miquelard-Garnier, G.; Sollogoub, C. PLA/PHBV Films with Improved Mechanical and Gas Barrier Properties. *Macromol Mater Eng* **2013**, *298* (10), 1065–1073. <https://doi.org/10.1002/mame.201200285>.

Anexo 1: Soluciones cristaloides cloruro de sodio NaCl al 0.9% más utilizadas en Colombia

15/1/23, 21:32

Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas

Su búsqueda enlistó 9 registros para el grupo **MEDICAMENTOS** Fecha/Hora sistema: 2023/01/15 21:33

Expediente Sanitario	Nombre del Producto	Registro sanitario	Estado Registro	Fecha Vencimiento	Modalidad	Titular(es)
25503	DEXTROSA AL 5% Y CLORURO DE SODIO AL 0.9% USP	INVIMA 2016 M-008028-R3	En tramite renov		FABRICAR Y VENDER	LABORATORIOS BAXTER S.A.
29523	CLORURO DE SODIO AL 0.9%	INVIMA 2020M-001117-R4	Vigente	2025-07-01	FABRICAR Y VENDER	LABORATORIOS BAXTER S.A.
57600	INYECCION DE GENTRAM 40 AL 10% EN CLORURO DE SODIO AL 0.9%	INVIMA M-003512	Vencido	2005-11-29	FABRICAR Y VENDER	LABORATORIOS BAXTER S.A.
203685	CLORURO DE SODIO AL 0.9% PARA IRRIGACION	M-006681	Vencido	2007-06-24	IMPORTAR Y VENDER	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION OF PUERTO RICO
19907869	SOLUCION FISIOLÓGICA DE CLORURO DE SODIO AL 0.9%	INVIMA 2021M-14351-R3	Vigente	2026-05-20	IMPORTAR Y VENDER	B. BRAUN MELSUNGEN AG.
19947843	DEXTROSA AL 5% Y CLORURO DE SODIO AL 0.9%	INVIMA 2015M-0003927-R1	En tramite renov		FABRICAR Y VENDER	FRESENIUS KABI COLOMBIA SAS
19986852	CLORURO DE SODIO AL 0.9 % AMPOLLA X 10 ML SOLUCION INYECTABLE	INVIMA 2008M-0008202	Cancelado	2018-06-25	FABRICAR Y VENDER	VITALIS S.A.C.I.
20021498	CLORURO DE SODIO AL 0.9% EN AGUA INYECTABLE	INVIMA 2022M-0011857-R2	Vigente	2027-08-08	IMPORTAR Y VENDER	LABORATORIOS BAXTER S.A.
20140515	DEXTROSA AL 5% Y CLORURO DE SODIO AL 0.9%	INVIMA 2019M-0019303	Temp. no comerc - Vigente	2024-10-10	FABRICAR Y VENDER	VIE DE COLOMBIA S.A.S.

Anexo 2: Metodología de Calentamiento propuesta

3. Coloque la solución cristalóide con su empaque protector dentro del horno, ingrese el tiempo establecido anteriormente y presione inicio.

4. Una vez finalizado el calentamiento, saque la solución del horno, agítela y verifique la temperatura de esta con un termómetro infrarrojo.

Recomendaciones

1. Si el envase de la solución esta fisurado por favor deséchela.

2. Verifique siempre la temperatura de salida de la solución para evitar sobrecalentamiento de esta.

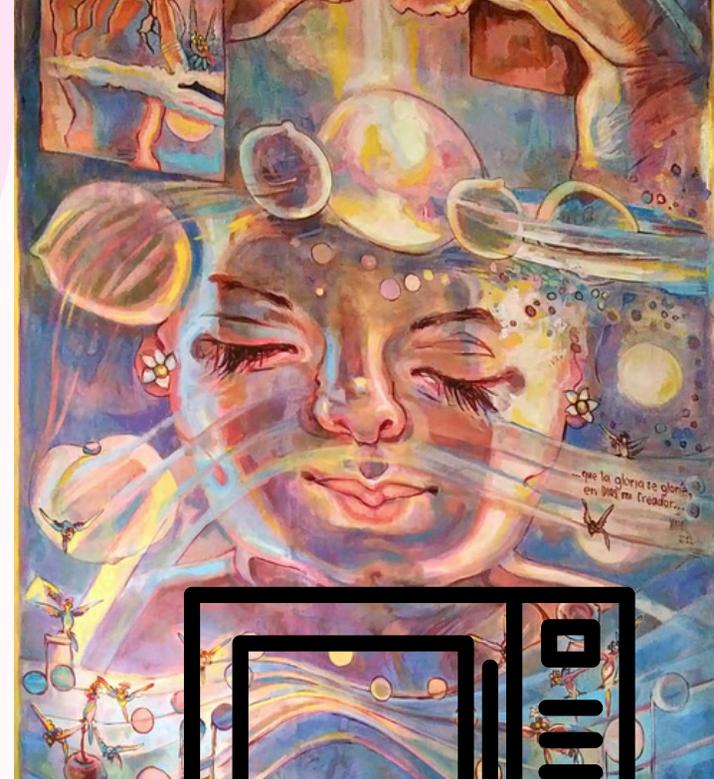
3. Si la potencia del horno es diferente a la reportada por favor use la siguiente ecuación para determinar el nuevo tiempo de calentamiento (tc).

$$tc(s) = \frac{\text{Temperatura ambiente } (^{\circ}C) * \text{Potencia del microondas } (W)}{700}$$

AGRADECIMIENTOS



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA
SEDE BOGOTÁ



MANUAL DE CALENTAMIENTO solución cristalóide NaCl al 0,9%

En este documento se explica paso a paso el correcto calentamiento de la solución cristalóide cloruro de sodio al 0,9% en el horno microondas perteneciente a las salas de parto y cesárea del instituto materno, con el fin de establecer la manera más segura de manejar estas soluciones en este proceso.

DESARROLLADO POR:

ING. VANESA PÉREZ
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECÁNICA Y
MECATRÓNICA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Solución cristaloide NaCl al 0,9%



- Pertenece al grupo de medicamentos denominados soluciones electrolíticas.
- Se utiliza en casos de deshidratación con pérdidas de sales.
- Sus usos específicos son:
 - Tratamiento de hipovolemia y alcalosis débil.
 - Como vehículo para la administración de medicamentos y electrolitos.

Calentamiento en Horno Microondas



Identificación del equipo

Horno Microondas Kalley K-MW07N, con potencia ajustable de 700 W y capacidad de 20L

**USO exclusivo
calentamiento de
soluciones cristaloides**

Metodología de uso

1. Verifique que la solución se encuentre en su empaque protector como se muestra en la figura, y que sea visible su composición y fecha de vencimiento.



2. Verifique la siguiente gráfica dependiendo de la temperatura ambiente a la que se encuentre, con esto establecerá el tiempo que debe ingresar al horno.

