



CLÍNICA

FUNDAMENTOS DE LA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA Y EN BOLUS EN CUIDADOS PALIATIVOS.

**Leno González, D., **Leno González, J., **Lozano Guerrero, M.J. y *Fernández Romero, A.*

**DUE. Hospital Ciudad de Coria. Cáceres. **DUE. Hospital Virgen del Pilar. Almendralejo. Badajoz.*

Palabras clave: Cuidados Paliativos, administración de medicamentos.

RESUMEN

La vía subcutánea es la alternativa de elección al fallo de la oral en el enfermo terminal. Por su eficacia y simplicidad está cada vez más extendida y utilizada por los Equipos de Cuidados Paliativos (domiciliarios y hospitalarios), servicios de Oncología, y Unidades de Hospitalización Domiciliaria y Atención Primaria.

En el presente trabajo además de describir la realización de la técnica realizamos un repaso a los fundamentos farmacológicos, fármacos utilizados, características, indicaciones, contraindicaciones, etc., descripciones todas ellas que ayudarán a mejorar el cuidado y control del dolor en el enfermo terminal.

INTRODUCCIÓN

En la situación de enfermedad terminal concurren una serie de características que son importantes no sólo para definirla, sino también para establecer adecuadamente la terapéutica. Los elementos fundamentales son:

- Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva, incurable.
- Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico.
- Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes.
- Gran impacto emocional en paciente, familia y equipo terapéutico, muy relacionado con la

presencia explícita o no, de la muerte.

- Pronóstico de vida inferior a 6 meses.

Esta situación compleja produce una gran demanda de atención y de soporte, a la que debemos responder adecuadamente. El enfermo en situación terminal presenta numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes, además de haber sido sometido a diversas pruebas diagnósticas (biopsias, punciones medulares...) y terapéuticas (quimioterapia intravenosa, autotrasplante de médula...). Todas ellas son situaciones traumatizantes y, en mayor o menor medida, estresantes para el paciente y familia. Nuestro objetivo será conseguir el máximo confort y autonomía, no provocando con nuestra actuación nuevas agresiones y limitaciones en paciente y familia.

En el enfermo terminal, la vía de elección para la administración de fármacos y fluidos debe ser siempre la vía oral, la cual se presenta como de primera elección en cuidados paliativos. La mayoría de los pacientes oncológicos en fase terminal conservan esta vía hasta días antes del fallecimiento y por lo tanto no es necesario plantearse alternativas a la misma.

Sin embargo, en determinadas circunstancias no hay posibilidad de administrar la medicación a través de la vía oral, por ejemplo en enfermos incapaces de deglutir, como ocurre en las náuseas y vómitos persistentes, disfagia de causa orgánica o funcional, odinofagia, cuando hay disminución o alteración del nivel de conciencia o en casos de debilidad extrema, en aquellos que presentan síndrome de malabsorción intestinal, enfermos en coma, inconsciencia, agonía, etc.

En estos casos el enfermo necesita situaciones alternativas a la vía oral. Se puede afirmar que en la actualidad dicha alternativa es la utilización de la vía subcutánea. Según la Organización Mundial de la Salud, en los pacientes que no pueden tomar morfina por vía oral o rectal, se deberá recurrir a la vía subcutánea.

MATERIAL Y MÉTODO

Con el objetivo de dar sustento a la vía de administración subcutánea en enfermos terminales realizamos análisis bibliométrico retrospectivo mediante consulta en "CUIDEN Actualidad", versión reducida en soporte electrónico de la base de datos Cuiden, que recoge la producción científica en castellano durante los tres últimos años. Los descriptores utilizados para la búsqueda fueron perfusión subcutánea continua y cuidados paliativos.

RESULTADOS

- Utilizando el descriptor primero, se obtienen dos publicaciones:
 - Perfusión subcutánea continua. Protocolo y pautas de actuación.
 - Vía subcutánea. Indicaciones de uso en el enfermo terminal.
- Utilizando el descriptor segundo, se obtienen 217 publicaciones de las cuales hemos revisado 143, encontrándose referencias a la técnica en 81 de ellas.

Tras esta revisión queremos dar sustento a la técnica incidiendo en los siguientes apartados:

Fundamentos farmacológicos:

El efecto de un fármaco depende de la concentración alcanzada en el lugar de la acción. La vía de

administración es un factor condicionante del nivel plasmático del fármaco. La cantidad de fármaco activo que accede a los tejidos para producir efecto es lo que se conoce como biodisponibilidad, la cual depende en gran parte de su primer paso hepático, y se entiende por éste, la aclaración del fármaco que tiene lugar en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica, y es responsable de que algunos precisen dosis muy superiores por vía oral que por otras vías que no atraviesan el hígado, como las parenterales. Fármacos como la morfina o pentazocina, que presentan un importante metabolismo de primer paso hepático, necesitan dosis muy superiores por vía oral, en comparación a la vía parenteral, para alcanzar la misma concentración plasmática.

En relación a la absorción, la biodisponibilidad de los fármacos depende en gran parte de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizada. La liberación del principio activo está directamente relacionada con la forma farmacéutica, siendo este hecho un factor modificador de la biodisponibilidad del fármaco, aunque, en general, puede afirmarse que existe variabilidad interindividual en la absorción dependiendo de la influencia de muchos factores.

Los factores que influyen en la absorción de fármacos por vía subcutánea son:

- Flujo sanguíneo de la zona: La irrigación del tejido subcutáneo resulta menor que el tejido muscular, por lo tanto la absorción por vía subcutánea, en cuanto a su velocidad, es relativamente más lenta. Se puede incrementar la velocidad de absorción, por ejemplo añadiendo hialuronidasa, que favorece la difusión al romper las proteínas del tejido subcutáneo, así como el masaje, el ejercicio y la aplicación de calor en el punto de inyección. También podemos disminuirla, por ejemplo utilizando vasoconstrictores como la adrenalina o la aplicación local de frío.
- Hábitos como el consumo de tabaco se ha demostrado que influyen en la absorción por vía subcutánea. El hábito de fumar está asociado a una disminución de la absorción de insulina administrada por vía subcutánea, requiriéndose un aumento de la dosis de insulina administrada a pacientes fumadores.
- Otros factores a considerar son las características de las soluciones inyectadas debajo de la piel: éstas han de ser neutras o isotónicas, ya que de lo contrario resultan muy irritantes, provocando dolor y necrosis. Las soluciones oleosas pueden enquistarse y originar la aparición de absceso estéril.

Características de la infusión continua subcutánea:

Existen dos posibilidades de administrar fármacos por vía subcutánea: en forma de bolus y en forma de infusión continua. Esta última forma es la más utilizada y presenta las siguientes características:

- Eficacia: La experiencia clínica demuestra la eficacia en el control de síntomas de esta forma de administración de fármacos. Los niveles de morfina obtenidos con infusión continua subcutánea son comparables a los obtenidos con infusión intravenosa incluso en pacientes hipotensos. La gran ventaja que aporta es la posibilidad de asociar diversos fármacos en el mismo infusor, por lo que podemos actuar sobre diferentes síntomas.
- Sencillez de técnica: Técnicamente no presenta ninguna complicación ni su aprendizaje ni su utilización.
- Seguridad: No existen riesgos con su utilización, las posibles complicaciones si se presentan son de tipo local, siendo además fácilmente solucionables.
- Aceptabilidad buena por pacientes y familias: Los estudios que analizan la aceptación por pacientes y familias demuestran que ésta es alta. En un estudio realizado por Bruera el 94% de

los pacientes prefirieron la infusión continua subcutánea al tratamiento analgésico previo.

- Eficiencia: La utilización de la vía subcutánea va a permitir que los pacientes permanezcan en su domicilio con un adecuado control de síntomas. Problemas de difícil control en domicilio (oclusión intestinal no quirúrgica, dolor resistente, estados confusionales), pueden ser controlados adecuadamente con infusión subcutánea.

Indicaciones de la infusión subcutánea continua:

Las indicaciones de utilización se podían resumir en una: Cualquier circunstancia que impida la toma de medicación por vía oral, por ejemplo náuseas y vómitos, oclusiones intestinales no quirúrgicas, convulsiones, estados confusionales, disfagia, atención a la agonía (últimos días), dolores resistentes a morfina vía oral. Esta última indicación se justifica porque en algunos pacientes en los que se evidencia una escasa respuesta a la morfina vía oral, presentan sin embargo una adecuada respuesta a la morfina por vía subcutánea. Por ello se habla de la vía subcutánea como el cuarto eslabón de la escalera analgésica de la OMS.

Cuadro I: INDICACIONES DE LA VÍA SUBCUTÁNEA:

Imposibilidad de utilizar la vía oral.
Necesidad de una absorción del fármaco lenta y constante.
Mayor efectividad de ciertos fármacos si se administran por esta vía.
Imposibilidad de utilizar otra vía por las características químicas del fármaco.
Conservar la autonomía del paciente
Evitar dolor innecesario al paciente terminal

Contraindicaciones de utilización de la infusión subcutánea:

Existen contraindicaciones, pero escasas, como por ejemplo la presencia de edema generalizado (anasarca) o en la zona de punción, circulación periférica muy disminuida (shock) por mala perfusión del tejido celular subcutáneo, coagulopatías, infecciones de repetición en el punto de inserción. Aunque estas contraindicaciones deben ser consideradas, en la práctica asistencial se presentan raramente, por lo que rara vez existe contraindicación para la infusión subcutánea.

Cuadro II: VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA VÍA SUBCUTÁNEA:

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Fácil utilización	Dificultad para retirar el fármaco en caso de sobredosificación o error en la administración.
Fácil y rápido acceso.	Imposibilidad de utilización en caso de shock.
Poco dolorosa.	Imposibilidad de utilización en caso de lesiones o enfermedades dermatológicas en las zonas de punción.
Conserva la autonomía del paciente.	El fármaco a administrar debe poseer una serie de características químicas determinadas para su absorción.
Permite la autoadministración.	Capacidad de absorción limitada.
Permite infusión continua.	

Principales fármacos utilizados en vía subcutánea:

No todos los fármacos son susceptibles de ser administrados por vía subcutánea. Se deben utilizar fármacos que no irriten los tejidos, que sean hidrosolubles, y con pH más o menos neutro. Fármacos que cumplen estos requisitos son por ejemplo: morfina, metoclopramida, haloperidol, escopolamina (hioscina), ketorolaco, midazolam, tramadol, fenobarbital, ondansentrón, octreotrida, buprenorfina, hidromorfina, levorfanol, levomepromacina y dexametasona.

Cuadro III: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA SUBCUTÁNEA:

Factores que aumentan la velocidad de absorción:	Factores que disminuyen la velocidad de absorción:
<ul style="list-style-type: none">- Hialuronidasa.- Masaje.- Ejercicio.- Aplicación de calor.	<ul style="list-style-type: none">- Vasoconstrictores.- Aplicación de frío.- Tabaco

De todos ellos, los más utilizados para el control de síntomas en la fase final de estos pacientes son: morfina, midazolam, haloperidol e hioscina.

Cuadro IV: FÁRMACOS UTILIZADOS POR VÍA SUBCUTÁNEA:

Principales fármacos:	Otros Fármacos utilizados:
<ul style="list-style-type: none">- Morfina.- Hioscina.- Haloperidol.- Midazolán.	<ul style="list-style-type: none">- Buprenorfina.- Dexametasona.- Fenobarbital.- Hidromorfona.- Ketorolaco.- Levomepromacina.- Levorfanol.- Metoclopramida.- Octeotrida.- Ondansetrón.- Tramadol.

Esta amplia lista de fármacos muestra el gran número de síntomas que se pueden controlar mediante la vía subcutánea. Si además empleamos dispositivos de infusión continua, el método se considera eficaz en el 80% de los casos.

Es importante conocer algunas características de los fármacos anteriores. La metoclopramida y dexametasona en ocasiones producen reacción local por vía subcutánea; esta última además, precipita si se mezcla con determinados medicamentos. Recordamos que fármacos como el diazepam y la clorpromacina, no son utilizados por esta vía ya que producen reacciones locales de gran intensidad debidas a sus características de solubilidad y pH.

Aunque se admite la combinación de varios fármacos entre sí siempre que comprobemos que no precipiten (por ejemplo hioscina más midazolam, metoclopramida más haloperidol, midazolam más hioscina más metoclopramida) es importante tener en cuenta la compatibilidad de la mezcla en dispositivos de infusión utilizados y sometidos a unas condiciones de luminosidad y temperatura que simulen las condiciones de administración.

Según el estudio realizado por Díaz Amador (1995), la combinación de morfina (10 mg/ml) con midazolam (2,5 mg/ml) en suero fisiológico preparada en infusores Baxter y simulando las características de administración respecto a temperatura y protección de la luz, fue estable durante los diez días que duró el estudio, si bien existía una pérdida del 6% de la concentración de midazolam y un 1% de concentración de morfina con respecto a la original, admitiéndose que una variación de la concentración inferior al 10% no es clínicamente relevante.

Formas de utilizar la vía subcutánea:

La Organización Mundial de la Salud recomienda evitar las inyecciones repetidas, ya que producen malestar en el paciente y limitan su autonomía. El objetivo de confort y calidad de vida del paciente no se conseguiría si tuviésemos que realizar una punción cada vez que sea necesario administrar un medicamento. Para evitar esto utilizamos:

- Perfusión subcutánea continua. Canalizando palomilla, para administrar el fármaco utilizando infusores o bombas de infusión.
- Perfusión subcutánea “en bolos”. También mediante canalización de palomilla.

Perfusión subcutánea continua. Protocolo de actuación:

a. Definición:

Administración de medicación por vía subcutánea utilizando dispositivos portátiles, con mecanismo muy simple, denominados “infusores”, o aparatos de funcionamiento más complejo y mayores prestaciones como son las “bombas de infusión”, igualmente portátiles aunque de mayor precio.

b. Objetivos:

- Administración de medicación para:
 - Control de síntomas.
 - Sedación, cuando sea necesaria.
- Realización de la técnica con las mayores garantías de asepsia.
- Evitar punciones repetidas.

c. Ventajas sobre la administración en “bolus”:

- Control sintomático del paciente, de manera que se evita el efecto “pico/valle” que se produce en la perfusión subcutánea en “bolos”.
- Proporciona más autonomía a paciente y familia, ya que según el tipo de aparato utilizado, pueden durar desde 24 horas hasta 5 días, o incluso llegar a los 8 días.

d. Precauciones:

- Respetar las normas comunes a la administración de cualquier medicamento.
- Alternar las zonas de punción.
- Asegurar la correcta conexión del sistema.
- Depositar las agujas palomillas en un contenedor biológico.
- Vigilar estrechamente las normas de asepsia a la hora de manipular agujas y sistemas.
- Si no se está familiarizado con la medicación se recomienda leer el prospecto adjunto antes de administrarla.
- No tocar la zona de punción una vez asepticada.
- No infundir sobre zonas eritematosas.
- Purgar correctamente palomilla y sistema.

e. Material:

- Aguja palomilla de calibre pediátrico.

- Medicación a administrar. Batea.
- Algodón.
- Antiséptico.
- Apósito.
- Sistema.
- Infusor o bomba de infusión. Actualmente existen en el mercado distintos tipos de dispositivos de infusión, con un mecanismo de funcionamiento más o menos complejo: mecánicos, electrónicos (que funcionan con baterías, y son relativamente complejos), por presión..., por lo que a la hora de elegir el que mejor se adapte a nuestro paciente tendremos en cuenta las siguientes recomendaciones:
 - Que sea cómodo, no suponiendo un engorro para el paciente, limitando su capacidad de movimiento.
 - Que sea de fácil manejo, tanto para el personal sanitario a la hora de manipularlo, como para el paciente y familia.
 - Que permita al paciente mantener la misma autonomía.
 - Que tenga un precio razonable según sus prestaciones.
 - Sus características deben ajustarse al uso que se prevea.
 - Deben garantizar su fiabilidad.



f. Desarrollo de la técnica:

- Purgar el sistema, y conectarlo a la bomba de infusión, si es el caso. La técnica de preparación del infusor dependerá del modelo utilizado, por lo que se recomienda seguir siempre las indicaciones del fabricante.
- Elegir el lugar de punción. Se recomienda rotar las zonas, especialmente en enfermos diabéticos insulino dependientes, para evitar la lipodistrofia del tejido celular subcutáneo. Llevar un orden preestablecido. Las zonas utilizadas son las mismas que para la punción subcutánea tradicional
 - Cara externa del brazo.
 - Cara anterior del muslo.
 - Pared abdominal (evitando la zona periumbilical).
 - Zona superior de la espalda.

Dadas las características de los pacientes en fase terminal (inmovilización, astenia, etc.), se recomienda utilizar preferentemente las zonas:

- Pectoral infraclavicular.
- Zona anteroexterna del brazo.

Estas zonas permiten un fácil acceso para la manipulación y control, son las menos dolorosas y las más cómodas para el paciente.

- Aseptizar con movimientos circulares y del centro a la periferia la zona de punción seleccionada.
- Conectar la palomilla al sistema y purgar.
- Elevar el tejido subcutáneo apretándolo ligeramente hacia arriba, cogiendo un pellizco.
- Introducir la aguja con un ángulo de 30° a 45°.
- Fijar la palomilla mediante un apósito. Se recomienda utilizar un apósito transparente para poder así visualizar y controlar la zona de punción por si apareciesen signos de intolerancia y/o infección.
- Comenzar la infusión al ritmo deseado. Un aspecto muy a tener en cuenta en esta técnica es la velocidad de perfusión. Una posible limitación de su utilización sería la cantidad de líquido que se puede perfundir en una unidad de tiempo por vía subcutánea (ml/h). La mayoría de los infusores del mercado están preparados para una perfusión continua que oscila entre los 0.5 y 2 ml/h según modelo. Ello depende del tiempo de perfusión, de tal manera que los dispositivos con una duración de 5 o más días tienen una velocidad de perfusión menor que los dispositivos que sólo duran horas. Esto es debido a que en los dispositivos de larga duración es preciso disminuir el volumen de sustancia a administrar y limitar así su tiempo.
- La palomilla será cambiada de forma protocolizada. Según algunos autores, cada 7 días, según otros cada 8-10 días, y siempre cuando aparezcan signos y síntomas

de intolerancia local.

- Adiestraremos a la familia para que pueda realizar el control de la perfusión, facilitando así la estancia del paciente en su domicilio.



Perfusión subcutánea “en bolos”. Protocolo de actuación:

Administración subcutánea de la medicación pauta mediante inyecciones puntuales o periódicas “en bolos”. Persiguiendo los mismos objetivos que con la administración continua, utilizaremos una palomilla, que dejaremos colocada y fijada convenientemente para evitar su salida accidental.

La técnica de punción es similar a la descrita en la continua, utilizando la misma palomilla, pero sustituyendo el sistema de infusión por una jeringa adecuada.

Será necesario purgar la palomilla con la medicación, ya que de no realizarlo quedará medicación en todo su trayecto y administraremos una dosis menor a la deseada. Será fijada también con un apósito para evitar su salida accidental.

Las zonas de punción serán las mismas que las descritas en la administración continua. Debido a las características de esta forma de administración, el efecto de la medicación se producirá en forma de “picos”/“valles”: irá aumentando hasta alcanzar su efecto máximo (“pico”), disminuyendo a continuación (“valle”). Por tanto, estará indicada en aquellos pacientes, que aun utilizando la vía oral, necesitan una vía alternativa de administración en caso de crisis de dolor, disnea, agitación, etc.

Para conseguir un efecto constante y mantenido de la medicación, necesitamos administrarla de forma periódica cada 4 horas, con las molestias que ello conlleva a enfermo y familia, por lo que sólo será utilizada en casos excepcionales.

Otras posibilidades de administración de fármacos:

Existen otras posibilidades de administración de fármacos en el domicilio del paciente. La vía intravenosa no se recomienda por las dificultades técnicas, la restricción de la movilidad que ocasiona al paciente y la poca aceptación familiar. La vía intramuscular es dolorosa y provoca incomodidades al enfermo. La vía rectal es una alternativa válida a la vía oral. Dado que en nuestro país no están comercializados los supositorios de morfina, se han utilizado los comprimidos de morfina retardada introducidos en resto, administrados cada 12 horas. Aunque es una práctica utilizada ocasionalmente en nuestro medio y puede ser una solución de emergencia en el domicilio ante la imposibilidad de utilizar la vía subcutánea, el consenso europeo de utilización de la morfina no recomienda su uso habitual. La vía transdérmica también es una alternativa a la oral pero únicamente para la administración de analgésicos.

La vía sublingual no se recomienda para la administración de morfina dado que su absorción por esta vía es escasa.

CONCLUSIONES

- La utilización de la vía subcutánea (principalmente mediante infusores) está cada vez más extendida en los Servicios de Oncología, unidades de Cuidados Paliativos, unidades de Hospitalización Domiciliaria y Atención Primaria.
- En la práctica diaria, nos encontramos con múltiples casos de pacientes en su domicilio, en los que la administración de fármacos por vía enteral no es posible y resultan inadecuadas las otras vías de administración.
- La administración subcutánea continua permite controlar la mayoría de los síntomas, en especial el dolor.
- Mediante la infusión continua se mantienen adecuados niveles plasmáticos de medicación.
- Es un método poco cruento, de fácil ejecución, cómodo para el paciente.
- Los infusores son preferibles por su fácil manejo tanto para el paciente como para el cuidador, no tiene mantenimiento, baterías, ni alarmas... Aumentan la calidad de vida del paciente, ya que se le pueden administrar distintos fármacos, sin tener que abandonar el domicilio, evitando a su vez todos los problemas que se derivan de un ingreso hospitalario, tanto para él como para su familia, además de la reducción indirecta de gastos derivados de la hospitalización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Postigo S, Llerena A, Lavado J.M, Norberto M.J. MANUAL DE UTILIZACIÓN DE LA VÍA SUBCUTÁNEA. PERFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA Y CONTROL DE SÍNTOMAS EN EL ENFERMO EN SITUACIÓN TERMINAL. Colección Manuales de Enfermería. Diputación Provincial de Badajoz. BADAJOZ 1998.

2. Postigo Mota S. ACCESO VENOSO Y ARTERIAL SUBCUTÁNEO IMPLANTABLE. Revista del Ite. Colegio de Enfermería de Badajoz 1997. Pág 12 - 14. Badajoz.
3. Gómez Sancho M. CUIDADOS PALIATIVOS E INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL EN ENFERMOS TERMINALES. Edita: Instituto Canario de Estudios y Promoción Social y Sanitaria. Pág 29 - 40, 137 - 144. 1994
4. Mosquera González J.M., Galdós Anuncibay P. FARMACOLOGÍA PARA ENFERMERAS. Interamericana/mcGraw - Hill 1988.
5. López Imedio E. ENFERMERÍA EN CUIDADOS PALIATIVOS. Panamericana. 1998.
6. Organización Mundial de la Salud. ALIVIO DEL DOLOR EN CÁNCER, CON UNA GUÍA SOBRE LA DISPONIBILIDAD DE OPIOIDES. 2ª Edición. 1996.
7. Díaz Amador F, Sevilla E, Herreros de Tejada A, CONTROL DE SÍNTOMAS EN EL ENFERMO TERMINAL: Estabilidad de la mezcla morfina y midazolam en infusores (Baxter). Comunicación científica. IV Congreso de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos, I Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Barcelona, 1995.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. GUIAS Y MANUALES. CUIDADOS PALIATIVOS. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos.
9. Mclaughlin-Hagan, Maryanne. PERFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTÍNUA. Nursing. 1992 abr.
10. Postigo Mota, Salvador Llerena Ruiz, Adrián Lavado García, Jesús M Norberto Gamero, M Jesús y Duran Gómez, Noelia. VIA SUBCUTÁNEA. INDICACIONES DE USO EN EL ENFERMO TERMINAL. Rev. ROL Enferm. 1999 dic.

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia