



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesis de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera Farmacia

Nutrición parenteral en pediatría: rol del
farmacéutico en la elaboración y control de la
contaminación con aluminio

N° 619

Silvina Laura Simón

Tutoras: Directora: Ana María Menéndez
Co-directora: María Luz Pita de Portela

Departamento de Investigaciones
Tesina aprobada el 6 de marzo de 2014

Universidad de Belgrano
Zabala 1837 (C1426DQ6)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533
e-mail: invest@ub.edu.ar
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

AGRADECIMIENTOS:

Quisiera agradecer a todos aquellos que me ayudaron a llegar hasta aquí:

A la Doctora Ana María Menéndez, Doctora María Luz Pita de Pórtela, Dra Silvia Debenedetti.

A mi familia, Juan José, Alejandra, Julieta, Silvia, Jesús, Martín y Marcelo.

Al Doctor Alberto Ángel Gurni, Marcelo Wagner, Dra Capelli, Far. Mariela Suárez.

A mis amigos, María Sol Shmidt, Julieta Badaro, Daniela Pupulin, Melanie Carballo.

Gracias a todos

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo general	8
2.2 Objetivos Específicos	8
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
3.1 Productos comerciales estudiados.....	8
3.2 Metodología de laboratorio.....	9
3.3 Contenido total de aluminio de las mezclas de NP	9
3.4. Verificación de rótulos y preparación de mezclas para NP	10
4. MARCO TEÓRICO: Antecedentes.....	10
4.1 Bases teóricas de la Terapéutica Nutricional endvenosa y las tareas del farmacéutico hospitalario en la nutrición parenteral.....	10
4.1.1 La farmacia hospitalaria y el rol del farmacéutico.....	10
4.1.2 Funciones del farmacéutico en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria actual según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria	11
4.2 Nutrición Parenteral	11
4.2.1 Qué son las fórmulas de nutrición parenteral?	11
4.2.2 Indicaciones de la Nutrición Parenteral	12
4.3 Nutrición Parenteral en neonatos pre-término.....	13
4.4 Equipo de asistencia nutricional	14
4.4.1 Composición del equipo de terapia nutricional y su función.....	14
4.4.2 Funciones del farmacéutico dentro del equipo de terapia nutricional.....	14
4.5 Laboratorio de preparación de la Nutrición Parenteral.....	15
4.5.1 Estructura física e Instalaciones	15
4.5.2 Equipamiento	19
4.5.3 Personal.....	20
4.5.4 Saneamiento y controles de las áreas.....	20
4.5.5 Procedimientos de la Unidad de Nutrición Parenteral	20
4.5.6 Mezcla de nutrientes.....	22
4.5.6.1 Controles de calidad, estabilidad y compatibilidad de los nutrientes	22
4.5.6.2 Controles de estabilidad de nutriente-nutriente y de nutriente-medicamento.....	23
4.5.7 Validación de los procesos	23
5. NUTRIENTES EN NUTRICIÓN PARENTERAL PEDIÁTRICA.....	23
5.1 Macronutrientes.....	24
5.1.1 Fluidos	24
5.1.2 Aporte calórico	24
5.1.3 Fuentes proteicas	25
5.1.4 Fuentes calóricas.....	27
5.1.5 Electrolitos o macro minerales.....	29
5.2 Micronutrientes	31
5.2.1 Oligoelementos o micro minerales	31
5.2.2 Vitaminas	32
6. CONTAMINANTES EN MEZCLAS PARA NUTRICIÓN PARENTERAL.....	35
6.1 Aluminio.....	35
6.2 Mecanismo de acción del Aluminio sobre las células.....	36
6.3 Aluminio en las mezclas IV para Nutrición Parenteral.....	37
7. RESULTADOS	38
7.1 Verificación de rótulos	38

7.2. Niveles de aluminio en los productos comerciales analizados.....	38
7.3. Contenido total de aluminio de las mezclas de NP	39
8. DISCUSIÓN	41
9. CONCLUSIONES	44
10. BIBLIOGRAFÍA.....	45

1. INTRODUCCIÓN

La Farmacia Clínica es una disciplina de las ciencias farmacéuticas que nació, a nivel hospitalario, en los Estados Unidos a finales de los 60, continúa hasta nuestros días y ha evolucionado hacia la Atención Farmacéutica (Bonafant J y col, 2002). Una de las actividades clínicas que desarrolla el farmacéutico en los centros hospitalarios es integrar el equipo de soporte nutricional, siendo el único profesional responsable de la elaboración de la Nutrición Parenteral. Este equipo se forma a partir de la necesidad de abordar en forma integral los problemas nutricionales de los pacientes hospitalizados y contribuir a su favorable evolución. En general, los pacientes ingresan al hospital con distintos grados de desnutrición, existiendo muchos estudios que lo demuestran fehacientemente (Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, 1977). La desnutrición de ciertos enfermos es progresiva y se asocia a una alteración de la defensa inmunológica, con mayor riesgo de infecciones, internaciones hospitalarias más prolongadas, aumento en los costos de la atención médica y mayor mortalidad (Sitges Serra A, 1986).

La finalidad de la NP es aportar al organismo todos los elementos nutritivos necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales, el crecimiento en los niños y la rápida recuperación de los pacientes (Montemerlo HJ, Menéndez AM, 2006).

Las fórmulas de Nutrición Parenteral son mezclas estériles, contenidas en un único envase, destinadas a pacientes en forma individualizada, con más de 50 nutrientes (aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, electrolitos, oligoelementos) y fármacos compatibles (Disposición 2592/2003 ANMAT). Su administración es endovenosa, pudiendo ser por vía central o periférica, la elección de la vía se determina según la composición química de la NP y estado del paciente. Esta terapéutica permite nutrir a pacientes en los cuales está contraindicado o es desaconsejable la alimentación por vía oral o enteral (CINC, Mod. II, Cap. 4, 2004; Sarabia MI, 2001)

En general este tipo de nutrición está destinada a pacientes gravemente enfermos, como por ejemplo enfermedades del páncreas, distintos tipos de cáncer, fístulas entero-cutáneas, síndrome de intestino corto (SIC), enfermedades inflamatorias intestinales, complicaciones por cirugías digestivas, fistulas linfáticas y en neonatos nacidos pre-término. En estos últimos pacientes es prioritaria la utilización de la NP ya que, por su inmadurez, no es posible la alimentación por vía oral o enteral total durante los primeros días posteriores al nacimiento (Sitges Serra A, 1986; ASPEN Guidelines, 2002).

En el presente trabajo focalizaremos nuestra atención en los pacientes pediátricos y en especial en los neonatos prematuros por presentar inmadurez en su tracto gastrointestinal. La experiencia profesional farmacéutica indica que una gran cantidad de las preparaciones de NP que se elaboran en las unidades de mezclas intravenosas son destinadas a ese grupo de pacientes hasta alcanzar la madurez, recibir nutrición oral y para cubrir las necesidades de crecimiento, evitando deficiencias responsables de daños irreversibles en la edad adulta (Vecchiarelli C, 1999).

Para poder realizar este tipo de terapéutica nutricional es indispensable el trabajo interdisciplinario de un equipo de salud. La legislación Brasileña (Reglamento técnico N°272 de Brasil, 1998) exige, en dicho país que, en los centros asistenciales, tanto públicos como privados, la Terapéutica Nutricional esté a cargo de un equipo interdisciplinario de salud. Dicho equipo está integrado por médicos, nutricionistas, farmacéuticos, bioquímicos y enfermeros. En conjunto deben evaluar el estado nutricional del paciente, y elegir la terapéutica más segura y efectiva para cada individuo. Para ello es muy importante la investigación, la constante educación y actualización, tanto por parte de los profesionales, los técnicos y también de los pacientes y familiares, para mejorar la calidad asistencial (Río de Gómez del Río ME, Slobodianik NH, Menéndez AM, 2001).

El farmacéutico es el único profesional del área de la Salud que tiene entre sus incumbencias la elaboración de preparados magistrales estériles, entre los que se encuentran las mezclas Intravenosas, ya sea en el Servicio del Hospital o en Centros Privados de Mezclas (Disposición 2592/2003 ANMAT).

En el equipo de terapia nutricional el farmacéutico es el responsable de la adquisición de insumos, correcta identificación de los componentes, supervisión de la elaboración de cada fórmula y de la dispensación o distribución a la enfermera, paciente o familiar. La disposición 2592/2003 del ANMAT y las normativas de los demás países de América Latina y de otros países del mundo exigen que el proceso

de preparación de Nutrición Parenteral debe ser realizado y supervisado por un farmacéutico. La elaboración de dichas mezclas intravenosas para NP, sólo pueden realizarse en laboratorios especialmente diseñados y equipados, dependientes del servicio de farmacia hospitalaria o mediante la contratación de servicios a empresas privadas, habilitadas por la autoridad sanitaria como "*laboratorios elaboradores de soluciones Nutricionales de uso inmediato*". Estas empresas deben cumplir, además, con las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (Disposición ANMAT 2819/2004 BPM) y desarrollar un Sistema de Gestión de la Calidad.

En la elaboración de la mezcla de nutrición parenteral (NP) se utilizan soluciones individuales de macro y micronutrientes, medicamentos, etc., que se adquieren de la industria farmacéutica. Estas soluciones individuales pueden estar contaminadas en el proceso de elaboración, envasado, almacenamiento, etc., con distintos elementos traza o micro minerales, como zinc, cobre, manganeso, cromo, selenio, titanio, bario, vanadio, arsénico, estroncio y aluminio, entre otros (Pluhator-Murton MM et al, 1999; Menéndez AM et al, 2005 Nutrición Hospitalaria 2007, 2009).

De los contaminantes mencionados estudiaremos la posible presencia de aluminio en las soluciones utilizadas para preparar NP por ser un mineral tóxico y porque existe legislación en EE.UU. que fija límites a la industria farmacéutica para prevenir riesgos en los pacientes (Federal Register, 2000). En la Argentina no existe legislación que estipule un valor máximo de aluminio en las soluciones individuales que se adquieren de la industria farmacéutica, con las que se preparan las nutriciones parenterales. Por consiguiente, la preparación final puede contener la suma de aluminio existente en cada solución individual utilizada y producir reacciones adversas en los pacientes graves.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Determinar la cantidad de aluminio (Al) en componentes que provee la industria farmacéutica para la preparación de NP. Con los resultados obtenidos se realizará el cálculo del contenido promedio de Aluminio que se administraría en fórmulas habituales de NP destinadas a neonatos pre-término y niños.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Describir las bases teóricas de la terapéutica nutricional endovenosa, enfatizando en las tareas privativas del farmacéutico hospitalario en la elaboración de la nutrición parenteral (NP).
- b) Analizar el contenido de Aluminio en soluciones individuales de diferentes proveedores de la industria farmacéutica, utilizados como componentes para preparar NP, comparándolo con la Reglamentación Internacional vigente en EE.UU.
- c) Controlar los rótulos de los insumos farmacéuticos utilizados en la preparación de la NP en un Hospital público y verificar si se declara el contenido de Aluminio.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Productos comerciales estudiados: las determinaciones de Al se realizaron en 32 productos comerciales, de diferentes laboratorios farmacéuticos y diversos lotes, correspondientes a 11 componentes individuales, disponibles en Argentina, utilizados como nutrientes para preparar NP para pacientes pediátricos. Se muestran en la tabla N° 1.

Tabla 1: Productos comerciales analizados *

Dextrosa 50%	4	114069036, 9393C11, 10030437
Aminoácidos 10% Pediátricos	3	0101951, 4915
Lípidos 20%	2	033A181
Sodio, cloruro 20%	4	P9447, 98395, 0231933
Potasio, cloruro (3 mEq/mL)	4	P10031, 97909
Magnesio, sulfato 25%	3	P9880, 88060
Calcio, gluconato 20%	4	L9366-1, 132-006
Fosfato de sodio	3	01A/930
Zinc, sulfato, 1mg/ml	2	95073
Manganeso, Sulfato	1	29895
Agua estéril, envase x 500 mL	2	9101942

Laboratorios estudiados: *Rivero, #BBraun, *Surar-Pharma, *Norgreen, *Larian-Veinfar, *FADA, *Drawer, *Laboratorios argentinos; #Laboratorios alemán

3.2 Metodología de laboratorio: Las determinaciones fueron realizadas por triplicado, en la Gerencia de Química de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), mediante Espectroscopía de Emisión Atómica - Plasma Inductivo de Argón (ICP-OES). (Imagen N°1) Se utilizó un equipo ICP OPTIMA 5100 DV Perkin Elmer (EE.UU.), provisto de detector de estado sólido (Segmented Coupled Charge Devise - SCCD), utilizable en un rango espectral de unos 250 nm (167- 403 nm). Las muestras con materia orgánica (dextrosa, aminoácidos, lípidos, gluconato de calcio) se mineralizaron con ácido nítrico concentrado (pro-análisis) y fueron digeridas en un sistema a microondas de laboratorio; luego, se realizaron las diluciones adecuadas con agua ultra pura (Millipore, Barnstead (EE.UU.).



3.3 Contenido total de aluminio de las mezclas de NP: fue calculado en base a los resultados promedio del contenido de Al de los componentes individuales analizados y considerando la composición de fórmulas de prescripción habitual, que recibirían pacientes prematuros y niños. Se observan en la tabla 2.

Tabla 2: Composición promedio de las mezclas de NP

Grupo etéreo	Neonatos (α)	Niños (β)
Nutrientes Cantidad	Cantidad	
Dextrosa 50% (g)	10 -14	70-83
Aminoácidos Pediátricos (g)	2,0-3,5	15
Lípidos al 20% (g)	1,0-3,0	10-15
Potasio, Cloruro (mEq)	1,46	15
Sodio, Cloruro (mEq)	2.25	14-18
Magnesio, Sulfato (mEq)	0,6	3-5
Fósforo (Fosfato de sodio o potasio) (mEq)	1,92	10-20
Calcio, (Gluconato) (mEq)	1,92	4,6
Zinc, Sulfato (mg)	0,36	3-4
Cobre, Sulfato (mg)	0.024	0.5
Manganeso, Sulfato (μ g)	1,2	10
Cromo, Cloruro (μ g)	1.2	2
Selenio (Acido selenioso) (μ g)	1.2	10
Molibdeno (Molibdato de amonio) (μ g)	-	-
Vitaminas pediátricas (mL)	1.2	5
Agua estéril csp volumen final (mL)	70-120	1000-1200

(α) Fórmula promedio calculada para un niño de 10 kg; (β) Fórmula promedio calculada para un neonato de 1200 g

3.4 Verificación de rótulos y preparación de mezclas para NP

Se realizó una concurrencia a la Farmacia del **HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS DR. RICARDO GUTIÉRREZ**, con la autorización de la Jefa de Farmacia Dra. Alicia Capelli, bajo la supervisión de la Farmacéutica Mariela Suárez. Se observó el trabajo del farmacéutico durante la preparación y, además, se verificó la información de los rótulos de las soluciones individuales provistas por la industria farmacéutica para la elaboración de la NP.

4. MARCO TEÓRICO: Antecedentes

4.1 Bases teóricas de la Terapéutica Nutricional endovenosa y las tareas del farmacéutico hospitalario en la nutrición parenteral.

4.1.1 La farmacia hospitalaria y el rol del farmacéutico:

En los últimos años la Farmacia Hospitalaria ha cambiado su concepto y desarrollo profesional. El farmacéutico ha pasado de ser gestor de la adquisición, preparación y dispensación de medicamentos a ampliar las prestaciones internas y externas al hospital. Hoy se llevan a cabo nuevos sistemas de dispensación de medicamentos, seguimiento clínico y atención farmacéutica a pacientes ambulatorios e internados. Dentro de las nuevas actividades que desarrolla el farmacéutico podemos enumerar: la dispensación a los pacientes hospitalizados a través de un sistema de distribución de medicamentos por unidosis, con la intervención activa del farmacéutico en el equipo de salud, la puesta en marcha de unidades centralizadas de citostáticos y mezclas intravenosas; información de medicamentos activa y pasiva a todo el personal sanitario o a pacientes (Molero R, Acosta M, 2002).

4.1.2 Funciones del farmacéutico en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria actual según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Molero R; Acosta M, 2002)

- Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades o preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales y dispensación de los medicamentos precisos, incluidos en la guía fármaco-terapéutica del hospital.
- Establecer un sistema eficaz y seguro de dispensación de los medicamentos.
- Formar parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, participando de la selección de los medicamentos a incluir en el vademecum del hospital.
- Establecer un sistema de información de medicamentos a pacientes y personal sanitario.
- Elaborar actividades educativas sobre cuestiones de su competencia dirigidas a personal sanitario y a pacientes.
- Efectuar trabajos de investigación propios o en conjunto con otros servicios, y participar de los ensayos clínicos con medicamentos.
- Realizar la dispensación ambulatoria a pacientes crónicos.
- Establecer un sistema de fármaco-vigilancia dentro del hospital que permita la detección precoz de efectos secundarios y/o reacciones adversas importantes.
- Planificación de estudios de utilización de medicamentos.
- Llevar a cabo actividades de farmacocinética clínica.
- Controlar el mejor uso y control de los medicamentos, evaluando costo/beneficio.
- Puesta en marcha de unidades centralizadas de mezclas intravenosas para la preparación, correcta conservación, seguimiento y dispensación de medicamentos de administración intravenosa.
- Creación de unidades centralizadas de preparación, correcta conservación, seguimiento y dispensación de medicamentos citostáticos
- Integración en los equipos multidisciplinarios de prescripción y seguimiento de Nutriciones Parenterales creados en los hospitales.

4.2 Nutrición Parenteral

4.2.1 Qué son las fórmulas de nutrición parenteral?

La Nutrición Parenteral es una terapéutica utilizada en pacientes que deben recibir alimentación por vía endovenosa, para administrar los nutrientes necesarios a aquellos enfermos que no son capaces de tolerar, por su estado fisiopatológico, la alimentación oral o enteral (Menéndez AM, 2009).

En la nutrición enteral los nutrientes se administran por vía gastrointestinal a través de una sonda. La Nutrición Enteral está contraindicada cuando hay oclusión intestinal completa, diarrea intratable, peritonitis difusa, íleo paralítico, isquemia intestinal sintomática, fístulas intestinales de alto débito o pancreatitis aguda severa con íleo intestinal y en estos casos se indica la nutrición parenteral (Montemerlo H, Menéndez AM, 2006).

Esta terapéutica nutricional requiere la preparación de fórmulas de Nutrición Parenteral (NP) que son mezclas de nutrientes para administración endovenosa (IV), destinadas a pacientes individualizados, contenidas en un envase único estéril, compuestas por hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, vitaminas, electrolitos, oligoelementos y fármacos compatibles (Disposición 2592/2003 del ANMAT). Son preparados farmacotécnicos extemporáneos (con fecha de vencimiento, en general no más de 5 días), estériles de gran volumen, elaborados asépticamente con más de 50 componentes de acuerdo al requerimiento de cada paciente (Marí AA, Jiménez Torres NV, 1999).

La nutrición parenteral se puede administrar por medio de una vena central, que permite la administración de soluciones de mayor concentración y en mayores volúmenes, o a través de una vena periférica que tolera solo osmolaridades similares al plasma. Se utiliza una vía u otra según la composición de la fórmula de nutrición parenteral, el estado de los accesos venosos, el tiempo que se estima va a durar el tratamiento y el tipo de paciente (CINC, Mod. II, Cap. 4, 2004; Sarabia MI, 2001).

Los pacientes que vamos a estudiar, neonatos prematuros, utilizan, en general, Nutrición Parenteral central.

4.2.2 Indicaciones de la Nutrición Parenteral:

Las NP se indican con el objetivo de nutrir a los pacientes que, por alguna causa, tienen imposibilitada la absorción de los nutrientes por el sistema gastrointestinal (Sitges Serra A, 1986; ASPEN Guidelines, 2002).

Las causas por las cuales se indica NP son distintas patologías que se enumeran en el cuadro N°1

Cuadro N° 1: Indicaciones de la nutrición parenteral según patologías
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de páncreas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pancreatitis aguda complicada 2. Pancreatectomías con íleo
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer del tracto digestivo alto, posterior a una resección quirúrgica.
<ul style="list-style-type: none"> • Fístulas entero cutáneas
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de intestino corto
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades inflamatorias del Intestino: <ol style="list-style-type: none"> 1. Colitis ulcerosa 2. Enfermedad de Crohn rebelde al tratamiento medicamentoso convencional
<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones de cirugía digestiva: <ol style="list-style-type: none"> 1. Esofagoplastías 2. Re intervenciones y abscesos intra-abdominales 3. Estenosis pilórica 4. Fístulas internas
<ul style="list-style-type: none"> • Neonatos pre término
<ul style="list-style-type: none"> • Fístulas linfáticas
<p>Otras indicaciones: comas neuroquirúrgicos, enteritis actínica, desnutrición post-bypass yeyunoileal, etc.</p>

Ref: Sitges Serra A, 1986; ASPEN Guidelines, 2002.

Cuadro N°2: Indicaciones de la Nutrición Parenteral, según la capacidad digestiva**Incapacidad de utilizar el tubo digestivo:**

- Cirugía: resección intestinal o cirugía digestiva mayor; cirugía de cabeza y cuello; complicaciones: peritonitis, dehiscencia de suturas.
- Íleo intestinal
- Síndromes obstructivos
- Trauma abdominal
- Malabsorción severa
- Intolerancia a la NE
- Quimio y radioterapia
- Malformaciones congénitas

Necesidad de reposo del tubo digestivo:

- Fístula entero cutánea
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Descompensada
- Diarreas incoercibles
- Pancreatitis aguda grave

Otras situaciones:

donde podría utilizarse la vía digestiva, pero se recomienda la NPT, hasta lograr un aporte completo de nutrientes por vía enteral:

- Grandes quemados
- Politraumatismo y TCE
- Sepsis
- Fracaso renal y hepático

Ref: Celaya Pérez S, 1998.

4.3 Nutrición Parenteral en neonatos pre-término:

Nuestra población en estudio son los pacientes pre término y de bajo peso al nacer. Estos bebés prematuros tienen necesidades especiales, de modo que deben recibir cuidados médicos diferentes a los bebés a término. Cuando nace un prematuro, el aporte abundante de nutrientes que ha apoyado el crecimiento y el desarrollo del feto hasta este momento, se interrumpe. Se acepta de forma generalizada que es imperativo que el aporte de nutrientes se restablezca pronto y que los nutrientes deberían proporcionarse en cantidades que permitan al prematuro crecer como el feto, tanto en la velocidad como en la composición corporal. Por este motivo, suelen pasar la primera etapa de la vida extrauterina en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La UCIN está diseñada para proporcionar a los prematuros una atmósfera que les limite el estrés y que satisfaga sus necesidades básicas de calor, nutrición y protección para asegurarles un crecimiento y desarrollo adecuados.

Proporcionar a los prematuros las cantidades adecuadas de nutrientes es un reto, debido a la inmadurez del tracto gastrointestinal, que al inicio es incapaz de aceptar los alimentos, requiriendo el uso de nutrición parenteral. Estos recién nacidos de bajo peso son de difícil manejo en múltiples aspectos, teniendo en cuenta que el nutricional es uno de los principales. Dichos bebés tienen una disminución en sus reservas energéticas, elevado recambio proteico, aumentado el requerimiento de glucosa, un elevado metabolismo y un aumento significativo de las pérdidas insensibles de agua. Estos pacientes nacen con un volumen mayor de agua a expensas del líquido extracelular, el cual se debe regular y preservar. Su piel tan delgada y su inmadurez renal, sumada a la terapéutica (respirador, servo cuna, luminoterapia, temperatura) aumentan las pérdidas de líquido, y aumentan más cuanto menor peso tiene el paciente. Por lo tanto, en una primera etapa, se deben regular las pérdidas de líquidos, normalizando la filtración glomerular y la excreción renal, estabilizar el peso, y, en una segunda etapa, que comiencen a aumentar su peso. Teniendo en cuenta que son pacientes muy lábiles, con un alto recambio proteico y metabolismo aumentado es muy importante que el soporte nutricional sea en las primeras 24 a 48 horas, para evitar el consumo de sus propios tejidos. En estas primeras horas se debe administrar un mínimo de glucosa, proteínas, lípidos, electrolitos, vitaminas y minerales. Si bien los hidratos de carbono brindan energía a

través de la oxidación de la glucosa, los prematuros de bajo peso presentan intolerancia a la misma, siendo muy endebles en el mantenimiento de la glucemia, probablemente por inmadurez de receptores y falla en la respuesta de insulina, con lo cual se recomienda realizar aportes mínimos y ascensos paulatinos de 0.5 mg/Kg/min para evitar la intolerancia. Para lograr aportes elevados de glucosa se puede recurrir a infusión continua de insulina, aunque se trata de no utilizarla. En cuanto a las fuentes nitrogenadas, lo ideal sería administrar proteínas, lo cual no es viable en la administración de NP por vía IV. Por dicho motivo se utilizan aminoácidos, soluciones de aminoácidos especiales, ramificados, con una buena cantidad de acetato para evitar la acidosis y aminoácidos esenciales, así el paciente logra incorporarlos. En cuanto al aporte de lípidos es muy importante por las calorías que aportan, y se trata de incorporarlos antes de la primera semana de vida para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales (Vechiarelli, C, 1999).

4.4 Equipo de asistencia nutricional:

4.4.1 Composición del equipo de terapia nutricional y su función:

Esta terapéutica nutricional debe ser realizada por un equipo interdisciplinario integrado por médicos, enfermeros, nutricionistas, farmacéuticos y bioquímicos (Río Gomez del Río ME, Slobodianik NH, Menéndez AM, 2001)

Los **médicos** son los encargados de coordinar el equipo, evaluar la patología del paciente y decidir qué tipo de terapéutica puede recibir el paciente, prescribiendo la nutrición oral, enteral o parenteral. El equipo de **enfermería** es el grupo de profesionales que está más cerca del enfermo; tiene como función realizar los controles directos (control de signos vitales, parámetros antropométricos, etc.) y es el encargado de los sistemas de administración de la nutrición, así como la colocación de catéteres, indispensables para la administración de la NP. Los **Nutricionistas** evalúan el estado nutricional de los pacientes y junto a los Farmacéuticos determinan la composición cuali y cuantitativa de los nutrientes que se incluirán en la mezcla enteral o parenteral a administrar. El **bioquímico** es el responsable de realizar las determinaciones de laboratorio para evaluar el estado del paciente. El **farmacéutico** es el responsable de la elaboración y dispensación de preparaciones estériles para nutrición parenteral, con la correcta composición, pureza, estabilidad y esterilidad, con acondicionamiento idóneo y una identificación precisa y apropiada para el paciente (Montemerlo H, 1999).

4.4.2 Funciones del farmacéutico dentro del equipo de terapia nutricional

(Reglamento Técnico N°272, Ministerio de Salud de Brasil, 1998; Akamine D et al, 2008).

- Proporcionar atención farmacéutica a los pacientes que requieran asistencia nutricional intensiva, participando en el seguimiento clínico diario junto al Equipo Interdisciplinario de Terapia Nutricional (EITN).
- Seleccionar, evaluar y calificar a los proveedores de insumos y adquirir, almacenar y distribuir criteriosamente los productos necesarios para la preparación, dispensación y administración de las mezclas de nutrición parenteral.
- Informar al equipo, sobre la disponibilidad de los nutrientes en la farmacia y en el mercado farmacéutico, para optimizar la gestión de suministro de los nutrientes al paciente.
- Interpretar, revisar y validar diariamente las prescripciones médicas de las mezclas de NP.
- Evaluar la formulación de la prescripción médica en cuanto a su adecuación, concentración y compatibilidad físico-química de sus componentes y régimen de administración.
- Supervisar y coordinar los procesos de gestión, formulación, preparación y dispensación de las nutriciones parenterales, en la Unidad de Elaboración de Nutrición Parenteral.
- Utilizar técnicas preestablecidas y procedimientos escritos para la preparación de la NP que aseguren: compatibilidad físico-química, esterilidad, apirogenicidad y ausencia de partículas.
- Monitorear la calidad de todos los procedimientos involucrados en la elaboración de las mezclas de NP, mediante el desarrollo de un Programa de Gestión de Calidad, que asegure una mejora permanente de los procesos de prescripción, formulación, elaboración, administración y cuidados nutricionales y metabólicos de los pacientes.

- Determinar el plazo de validez para cada NP, en base a criterios rígidos de control de calidad, estabilidad y compatibilidad de los nutrientes y medicamentos.
- Asegurar que los rótulos de las mezclas de NP presenten, de manera clara y precisa, los requisitos exigidos: nombre del paciente, composición cuali y cuantitativa de los componentes, osmolaridad, volumen total, velocidad de infusión, vía de acceso, día y hora de elaboración, plazo de validez, número secuencial de control, y condiciones para la conservación, transporte y administración, etc.
- Asegurar el correcto muestreo de las mezclas de NP para el análisis microbiológico y posterior archivo de los resultados obtenidos y medidas tomadas en caso de contaminación.
- Diseñar la información concerniente a la divulgación de la terapia nutricional, mediante programas de educación organizados, documentar y comunicar los resultados de las actividades de la asistencia nutricional, a través de presentaciones y publicaciones.
- Realizar estudios de investigación técnica y clínica, para garantizar el mejor cuidado de los pacientes.
- Participar de estudios de fármaco vigilancia en base al análisis de reacciones adversas e interacciones droga-nutriente y nutriente-nutrientes, a partir del perfil farmacoterapéutico de cada paciente.
- Colaborar en la confección de un plan de prevención, identificación y manejo de las complicaciones de la terapia nutricional
- Participar, promover y registrar las actividades de entrenamiento operacional y de educación permanente de sus colaboradores, como así también la de todos los profesionales involucrados en la preparación de NP.
- En el caso de tercerizar la elaboración de mezclas, debe ser empresas habilitadas por la autoridad sanitaria, el farmacéutico debe seleccionar al proveedor de acuerdo a estándares de calidad exigidos por la normativa nacional e internacional y coordinar la provisión de las mezclas de NP, bajo un marco que garantice su esterilidad y calidad.

4.5 Laboratorio de preparación de la Nutrición Parenteral

Para la preparación de las mezclas para NP deben cumplirse requisitos específicos con el fin de minimizar los riesgos (Marí, Jiménez Torres, 1999; ASPEN, Board of Directors, 2004). Según la disposición Argentina, ANMAT- 2592/2003, de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y las legislaciones de los demás países de América y del mundo, el proceso de preparación de las mezclas de Nutrición Parenteral debe ser realizado y supervisado por un profesional farmacéutico (Brasil, Portaria nº 272, 1998; Norma General Técnica Chilena Nº 59/2001; USP 29, NF 24, 2006).

La disposición Argentina estipula que la Nutrición Parenteral es una terapéutica que se utiliza en pacientes con situaciones clínicas de alto riesgo y por lo tanto, la elaboración de dichas mezclas intravenosas solo pueden realizarse en laboratorios especialmente diseñados, dependientes de los servicios de farmacia hospitalaria (Menéndez AM, 1997) o en establecimientos privados, habilitados por la autoridad sanitaria, como Laboratorios Elaboradores de Soluciones Nutricionales de Uso Inmediato (Disposición ANMAT-2592/2003). Para la obtención de dicha habilitación se debe cumplir con ciertos requisitos referentes a las instalaciones, estructura, equipamiento, personal. Además, en la actualidad el Laboratorio elaborador deberá cumplir las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (Disposición ANMAT- 2819/2004, BPM) y poseer un Sistema de Gestión de la Calidad a fin de garantizar que las preparaciones cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y pureza establecidos (Disposición ANMAT- 2592/2003).

El laboratorio o Unidad de preparación de Mezclas Intravenosas debe contar con los siguientes recursos: estructura física e instalaciones, equipamiento y personal adecuado para las tareas a realizar.

4.5.1 Estructura física e Instalaciones:

Teniendo en cuenta que en estos laboratorios se realiza la recepción de la prescripción, validación farmacéutica, confección del Protocolo de Elaboración y rótulos, mezclado, filtración, rotulación y control, se debe contar con aéreas específicas para cada una de estas funciones. El diseño de las áreas de pre-

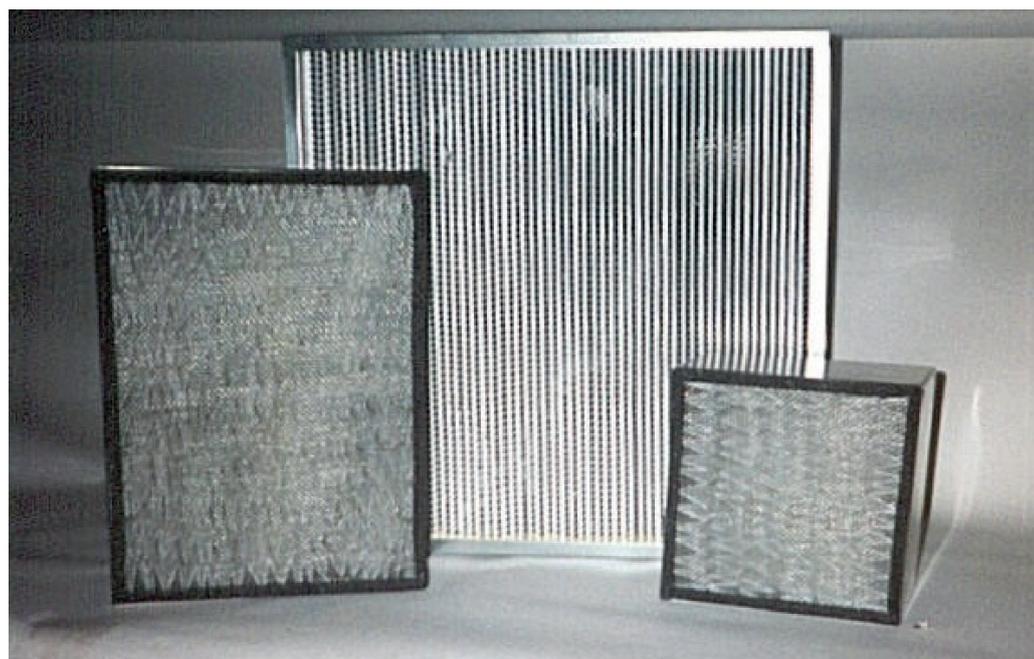
paración debe permitir visualizar todas las operaciones desde un sector exterior a las mismas, mediante instalaciones con vidrios transparentes (como se muestra en la imagen N°2)

Imagen N° 2:



Todas las superficies, en las áreas de preparación, deben ser lisas, impermeables y sin grietas para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos (Disposición ANMAT- 2592/2003).

Los sectores que forman parte del Área de Preparación deben ser físicamente aislados, separados entre sí y estar equipados con sistemas de flujo de aire filtrado, con Filtros tipo HEPA. (Imagen N°3)



Estos filtros HEPA remueven el 99.97% de las partículas de 0,3 micrones o superior que se encuentran en el aire. Estos filtros HEPA de alta eficiencia, captadores de partículas se usan en áreas donde el aire de suministro necesita una filtración adicional, se instalan entre el pre-filtro y la ventilación. La instalación de estos filtros deben estar diseñados completamente independientes de otros sectores y estableciendo una cascada de diferencia de presiones desde las áreas más internas a las más externas, a fin de reducir al mínimo la posibilidad de contaminación de la mezcla por partículas o microorganismos (Disposición ANMAT- 2592/2003; Brasil, Portaria nº 272, 1998; Norma General Técnica Chilena Nº 59/2001). Asimismo, se clasificarán los diferentes compartimentos del sector de acuerdo a la calidad del aire en clases de área, según el número partículas por pie cúbico o metro cúbico presentes (ISO 5 a 8 que corresponde a clase 100.000 a 100 partículas/pie³). En la tabla N°1 puede observarse la clasificación de las áreas, de acuerdo al número de partículas presentes, según las Normas de calidad ISO (partículas/m³) y normas de la Federal Standard 209 de Estados Unidos (partículas/ pie³) (USP 29, NF 24, Cap. 797; 2006).

Tabla N°3: Clasificación de áreas

Clasificación de áreas limpias de acuerdo a N° de partículas/m ³ (Normas ISO) comparado con la disposición de Estados Unidos en pie ³ (FS 209 E)			
Nombre según la Clase		Tamaño de partícula	
ISO Clase	Fed Estándar 209E-USA	ISO/ m ³	Fed Standar 209E/ pie ³
3	Clase 1	35.2	1
4	Clase 10	352	10
5	Clase 100	3520	100
6	Clase 1000	35.200	1000
7	Clase 10,000	352.000	10.000
8	Clase 100,000	3.520.000	100.000

Ref: (Adaptado de USP 29, NF 24; 2006).

Sectores del Laboratorio

Los sectores del laboratorio de preparación de mezclas son: (Menéndez AM, 2009).

- Recepción y depósito de mercaderías
 - Planificación y archivo de documentación
 - Vestuario
 - Sector de almacenamiento y expedición
 - Área de Preparación
- **Recepción y depósito de mercaderías:** donde se recibe y almacena los materiales descartables, medicamentos, nutrientes en envases estériles originales, elementos de limpieza, vestimenta estéril descartable y ropa para esterilizar, etc. Se controlan los insumos recibidos, retirando las cajas de cartón e ingresando al sistema los productos recibidos especificando fecha de vencimiento, lote, laboratorio productor, certificado de análisis, etc.
 - **Planificación y archivo de documentación:** es el lugar donde se reciben y archivan las prescripciones médicas, esto se hace por medio de software diseñado especialmente, donde además están cargados los protocolos de elaboración. En los centros más modernos las prescripciones son electrónicas y llegan directamente por el sistema informático.
 - **Vestuario:** en este primer vestuario el personal se “quitará la ropa de calle” y se colocará un ambo limpio y zapatos plásticos lavables, para movilizarse dentro del laboratorio.
 - **Sector de almacenamiento y expedición:** es necesario una “esclusa” con doble ventana, es decir una ventana que comunique un sector con otro, con doble puerta, y un espacio entre ambas puertas donde se deja el preparado o insumos que pasan de un sector a otro. Estas ventanas deben poseer un cierre, tipo digital, que impida la apertura de ambas a la vez, para impedir la alteración del aire controlado.
Debe contar con refrigerador general y refrigeradores portátiles para conservar las NP hasta su distribución. En este sector se realiza uno de los controles finales visuales, para observar la posi-

bilidad de que se hayan producido precipitados, cambios de color, turbidez, etc. Y se controlan los rótulos, chequeando la dosis de los nutrientes en el rótulo con la prescripción médica: nombre del paciente, institución y número de cama, médico que prescribe, farmacéutico responsable. En la imagen N°3 se puede observar el sistema de “esclusas” que comunica un área con la otra, y la vestimenta estéril del personal que ingresa al área de preparación. (Imagen N°3)



Área de Preparación: debe estar subdividida en dos sectores, sector de apoyo administrativo y sector de elaboración.

- **Sectores de apoyo administrativo:**

- 1) Recepción y depósito provisorio de insumos.
- 2) Limpieza, descontaminación y esterilización de insumos
- 3) Vestuario: cambio de vestimenta del personal, de ropa limpia por estéril.

- **Sector de elaboración:** Debe contar con, dobles ventanas tipo esclusas, para la salida de las mezclas preparadas, una pre-área, para la liberación y acondicionamiento de las mezclas y un Sector de Control de calidad

- **Sectores de apoyo administrativo**

Se divide en tres áreas:

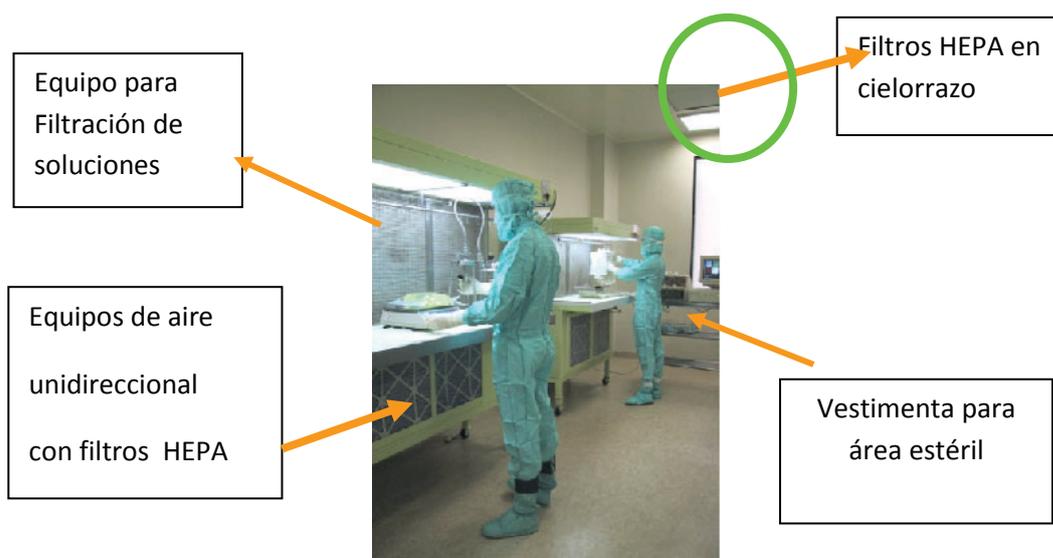
- 1) *Recepción y depósito provisorio de insumos:* en este sector se reciben los envases estériles con soluciones de nutrientes (frascos, ampollas, etc.) y los materiales biomédicos (guantes, jeringas, agujas, etc.) que provienen del depósito general y elementos esterilizados (ropa estéril, instrumental de acero inoxidable, etc.)
- 2) *Limpieza, descontaminación y esterilización de insumos:* Esta zona posee un espacio destinado al lavado y desinfección externa de los insumos, que luego ingresarán descontaminados al área de preparación. Antes de ingresar al área de preparación se deja registrada la cantidad, el laboratorio, el lote y la fecha de vencimiento de cada uno de los diferentes insumos, para garantizar la trazabilidad del producto final. Esta área debe tener el aire con un número controlado de partículas logrado a través de filtros esterilizantes tipo HEPA de alta eficiencia (ISO 8 o clase 100000) y puede estar anexa al sector de Esterilización de materiales. El sector de Esterilización estará equipado con estufa de calor seco, autoclave de vapor y autoclave de óxido de etileno. En caso de no poseer autoclave de óxido de etileno, se tercerizará este servicio (Menéndez A.M, 2009).
- 3) *Vestuario:* cambio de vestimenta del personal, de ropa limpia por estéril. Este segundo vestuario, está destinado únicamente al personal dedicado a la elaboración de las mezclas de NPT. Debe estar diseñado con 2 sectores separados, construidos como “esclusas”, con un sistema de cierre interbloqueado, con alarma visual o auditiva para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez. Los sectores deben estar separados de acuerdo a los diferentes cambios de

ropa y contar con un equipo en el techo de flujo de aire filtrado, con filtros tipo HEPA. El 1er. sector debe poseer aire clase 100.000 (corresponde a ISO 8) y el 2do. Sector, comunicado con el Área de Preparación, debe poseer un aire clase 10.000 (corresponde a ISO 7). En este 2do. Sector del vestuario, el personal se colocará ambo, escafandra y botas estériles para trabajar en el sector de elaboración (Disposición ANMAT- 2592/2003).

- **Sector de Elaboración:** De los seis sectores con los que cuenta el Área de Preparación, es el lugar con mayores exigencias técnicas, porque está destinado a la elaboración de las mezclas de uso endovenoso para NPT. Deberá ser un área Clase 10.000 o ISO 7 (entre 1000 y 10000 partículas de 0,5 micrones por pie cúbico), con un número de recambio de aire mayor a 20 por hora, en una habitación con un patrón establecido de corriente de aire y filtros de aire de alta eficiencia (HEPA).

Las superficies del área deberán ser lisas, de fácil limpieza y no atacables por agentes desinfectantes. La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error durante la preparación y la contaminación sea mínimo (Disposición ANMAT- 2592/2003; ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products, 2000). La pre-área debe poseer aire clase 100.000 (corresponde a ISO 8) y el área de preparación propiamente dicha, comunicado con el Área de Preparación, debe poseer un aire clase 10.000 (corresponde a ISO 7). (Disposición ANMAT- 2592/2003).

Imagen N°4: **Sector de Elaboración de las mezclas para Nutrición Parenteral Total**



4.5.2 Equipamiento

Para llevar a cabo las operaciones de producción y de control se debe contar con mobiliario y equipos especiales (Menéndez AM, 2009)

- **Materiales y útiles:** materiales esterilizables de vidrio (probetas, erlenmeyers, pipetas, etc.), vestimenta estéril (equipos de tela re-esterilizable que no desprendan partículas: botas, escafandra, guantes estériles, etc.), instrumental reesterilizable de acero inoxidable (gradillas, pinzas, etc.).
- **Mobiliario:** mesadas, escritorios, carros portantes, estanterías de acero inoxidable o material no poroso, que resista el uso diario de desinfectantes y de fácil limpieza.
- **Equipos específicos:**
 - Equipos de aire unidireccional (campanas de flujo laminar)
 - Equipos para la dosificación y mezclado de nutrientes (dosificador automático)

- Equipos para la filtración esterilizantes de las soluciones: constarán de soportes y tanque de acero inoxidable conectado a vacío y filtros descartables. Para llevar a cabo la filtración de las soluciones, a los soportes se le deben colocar membranas filtrantes de tamaño de poro de 0,45 μ y de 0,22 μ .
- En sector de Esterilización: Autoclave de vapor, estufas de calor seco, etc.
- Balanzas y otros equipos de medición, dotados del rango y precisión adecuados
- Programas computarizados para realizar los cálculos de nutrientes y medicamentos para la confección de las fórmulas, protocolos de elaboración, rótulos y para controlar estabilidad y compatibilidad de nutrientes y fármacos.

Todo este equipamiento deberá ser validado y calibrado conforme a un cronograma preestablecido (aproximadamente cada 6 u 8 meses).

4.5.3 Personal

Se debe contar con personal calificado para la preparación, envasado, distribución, control y/o garantía de calidad, en número adecuado y correctamente entrenados para las tareas y responsabilidades que se les ha asignado (Disposición ANMAT 2592/2003).

La capacitación del personal que trabaja en áreas limpias es crítica y deberá ser programada, evaluada periódicamente y registrada. Se debe contar con un programa de capacitación formal y continua para minimizar los riesgos en áreas limpias (Menéndez AM, 2009).

La capacitación debe incluir, entre otros, los siguientes conocimientos (Akamine D et al, 2008):

- Principios básicos de técnica aséptica y la relación entre la manipulación y los procedimientos de elaboración como las fuentes de contaminación potencial.
- Principios básicos de microbiología, desinfección, saneamiento y control ambiental.
- Procedimientos operativos estándares y medidas correctivas que se toman, cuando las condiciones ambientales así lo requieran.
- Normativas de cumplimiento reglamentario y las responsabilidades en lo que se refiere a buenas prácticas de preparación (BPP).

4.5.4 Saneamiento y controles de las áreas

Se debe disponer de programas escritos de limpieza validados para áreas, equipos, prácticas y vestimenta del personal. Las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies y también se debe controlar regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas (Disposición ANMAT- 2592/2003; Reglamento de Brasil, Portaria nº 272, 1998; Norma General Técnica Chilena Nº 59/2001). Se deben establecer procedimientos operativos normalizados para todas las operaciones que se realizan durante la preparación y distribución

4.5.5 Procedimientos de la Unidad de Nutrición Parenteral

Los procedimientos para la elaboración de las mezclas de NP son (CINC-Módulo II, Cap. 8, 2004):

- a) Adquisición y recepción de las materias primas: envases de productos y materiales biomédicos.
- b) Evaluación de la prescripción médica
- c) Elaboración con técnica aséptica
- d) Controles de calidad, estabilidad y compatibilidad de los nutrientes
- e) Validación de los procesos

a) *Adquisición y recepción de las materias primas*

Se debe estipular la especificación técnica de los medicamentos (soluciones y emulsiones nutrientes) y de los materiales biomédicos necesarios para garantizar que los proveedores de insumos cumplan con los parámetros de calidad establecidos. (Menéndez A.M., 2009).

b) *Evaluación de la prescripción médica*

El farmacéutico, antes de la preparación, debe evaluar cada prescripción médica de nutrición parenteral para garantizar la viabilidad técnica de la elaboración en cuanto a la compatibilidad de nutrientes entre sí y con los medicamentos, las concentraciones máximas y mínimas de nutrientes (Disposición ANMAT- 2592/2003).

c) *Elaboración con técnica aséptica: preparación de las mezclas de nutrición parenteral*

Durante todas las etapas del proceso de preparación se deben adoptar precauciones para reducir al mínimo la contaminación y evitar los errores en la dosificación de los nutrientes (Disposición ANMAT- 2592/2003).

Para la elaboración de la nutrición parenteral se debe utilizar una técnica aséptica y utilizar vestimenta estéril que no libere partículas. Las mezclas estériles de NP se deben preparar dentro de gabinetes de trabajo o equipos de aire unidireccional, Clase 100, con flujo de aire laminar filtrado a través de filtros HEPA, que retienen el 99,9 % de partículas (materiales, bacterias y virus). Se debe registrar fecha y hora de la **Prescripción médica**, y emitir por cada una de ellas un **Informe de Recepción/Cálculos**, el **Protocolo de preparación y los Rótulos** a través de un programa de cómputos especialmente diseñado. El rótulo de las mezclas de nutrición parenteral debe contener los siguientes datos: nombre, ubicación del paciente, composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes, osmolaridad, volumen total, velocidad de infusión, vía de acceso, fecha y hora de la preparación, plazo de validez, número secuencial de control, condiciones de temperatura para la conservación y transporte, nombre del farmacéutico responsable de la preparación como se ve en la imagen N°4 (ASPEN-Safe Practice for Parenteral Nutrition, 2004).

Imagen N°4: Foto tomada de una mezcla de nutrición parenteral elaborada en el servicio de farmacia del **HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS DR. RICARDO GUTIÉRREZ** en el área de N.P. y M.I.V



Después de su preparación y liberación, las mezclas deben ser conservadas en refrigerador hasta su distribución (Disposición ANMAT- 2592/2003).

Se deben poner en marcha un **Sistema de Gestión de la Calidad** donde se documentará la preparación, conservación y distribución para garantizar la seguridad e inocuidad de todas las mezclas endovenosas preparadas (Disposición ANMAT- 2592/2003; Reglamento de Brasil, Portaria nº 272, 1998).

4.5.6 Mezcla de nutrientes

La mezcla de los nutrientes puede hacerse por gravedad, pero lo más conveniente, para garantizar la exactitud de las dosis y la reducción de la posibilidad de contaminación, es utilizar equipos para la dosificación de las soluciones IV o componentes estériles para la preparación de la NP. Estos equipos denominados también “mezcladoras automáticas” constan de 6 hasta 24 bombas que dosifican el volumen a través del peso, la densidad de cada nutriente y poseen lectores de códigos de barra para identificar cada uno de los componentes o productos, a través de un sistema computarizado (software) (Menéndez AM., 2009).

4.5.6.1 Controles de calidad, estabilidad y compatibilidad de los nutrientes

Estos controles se realizarán una vez que la mezcla está preparada, y son:

- Físicos,
- Microbiológicos,
- Físico-Químicos
- Estudios De Estabilidad

(Disposición ANMAT- 2592/2003; Reglamento de Brasil, Portaria nº 272, 1998; Norma General Técnica Chilena N° 59/2001).

- Controles físicos:

Todas las mezclas, envasadas en bolsas estériles, deberán inspeccionarse individualmente de acuerdo a procedimientos escritos para evidenciar la ausencia de partículas visibles, precipitadas o materiales extraños y ausencia de floculación o separación de fases. Se controlará la integridad del envase a fin de asegurar que aquellas unidades que presentan defectos, sean detectadas y no distribuidas.

- Controles microbiológicos:

Debido a que las mezclas deben ser liberadas inmediatamente después de su preparación, la calidad microbiológica del producto deberá ser asegurada mediante la realización de controles microbiológicos: ambientales y de superficies, del personal, de muestras representativas similares al producto terminado (bolsa de control), alícuotas de las NPT, etc. En caso de obtener un resultado desfavorable en alguno de los controles de aseguramiento de la calidad microbiana, se deberá investigar, identificar y corregir el problema en forma inmediata (Imagen N°5).

Imagen N°5 Controles Microbiológicos



- Controles físico-químicos:

Se deberán controlar las pesadas, las medidas volumétricas y la adición de componentes con instrumentos o con sistemas calibrados según procedimientos escritos, para asegurar que todos los pasos son doblemente controlados. Deberán realizarse todos aquellos controles que aseguren la inocuidad y seguridad de las mezclas preparadas.

4.5.6.2 Controles de estabilidad de nutriente-nutriente y de nutriente-medicamento

Como es función del Director Técnico farmacéutico garantizar la estabilidad, la inocuidad, la esterilidad y la ausencia de pirógenos en el producto durante su vida útil, este debe tener absoluto conocimiento de estudios de estabilidad que contengan la descripción completa de la mezclas de nutrición parenteral a estudiar, los parámetros y métodos de prueba completos y evidencia documentada de que esas pruebas indican la estabilidad de la mezcla o a través de bibliografía científica reconocida (Disposición ANMAT-2592/2003; Reglamento de Brasil, Portaria n° 272, 1998).

4.5.7 Validación de los procesos

El objetivo de la validación es asegurar que todos los procesos involucrados en la elaboración sean reproducibles y obtener como resultado mezclas de nutrición parenteral de excelente calidad. Todos los procedimientos de validación de los procesos deben estar escritos y ser documentados (Disposición ANMAT- 2592/2003).

5. NUTRIENTES EN NUTRICIÓN PARENTERAL PEDIÁTRICA

El objetivo principal de la terapia nutricional por vía parenteral en el paciente pediátrico es aportar los nutrientes necesarios para evitar la desnutrición, cubrir las necesidades del crecimiento y posibilitar así la alimentación lo más rápido posible a la vía oral (Menéndez AM, 2009).

El primer requisito a tener en cuenta es el aporte de fluidos y el calórico. Para determinar los requerimientos calóricos y la proporción de los nutrientes aportadores de energía es indispensable conocer el estado fisiológico, la edad, el estado nutricional y la patología del paciente (Menéndez AM, 1999).

Los nutrientes, tanto para nutrición enteral o parenteral, se pueden clasificar en dos grandes grupos: macronutrientes y micronutrientes. En aquellos pacientes que lo requieren se agregan, además, medicamentos tales como antagonistas de la bomba de protones, insulina, heparina, etc. (Menéndez AM, 2009).

Los macronutrientes son también llamados nutrientes básicos, incluyen fluidos, hidratos de carbono, proteínas, lípidos y algunos minerales. Los micronutrientes son las vitaminas y algunos minerales, también llamados oligoelementos, elementos traza o micro minerales.

5.1 Macronutrientes

5.1.1 Fluidos: Los requerimientos normales de agua en la nutrición parenteral en pediatría es de 50 a 100 ml/Kg/día y en neonatología alrededor de 120 ml/kg/día, cantidades mucho mayores que en adultos (Menéndez AM, 1999).

En el cálculo del volumen a administrar se deben tener en cuenta los fluidos que recibe el paciente por otras vías: diluciones intravenosas de medicamentos, alimentación por vía enteral u oral, etc.

Los fluidos necesarios en neonatología y pediatría son inversamente proporcionales al grado de madurez, a la edad y a la talla. En neonatos prematuros los requerimientos de fluidos son incrementados a medida que se incrementan las pérdidas causadas por ejemplo:

- Aumento de la superficie corporal
- Inmadurez del tejido de la córnea y de la epidermis
- Inmadurez de la función renal
- El uso de incubadoras y terapia con luz U.V. (Veal DF, 1996).

En algunos pacientes puede requerirse la restricción de fluidos. Los principales factores para la restricción de fluidos en NP son la desnutrición, la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal oligoanúrica.

La administración de más de 150 ml/Kg/día en neonatos prematuros ha sido asociada con la apertura del ductus arterial, displasia broncopulmonar y hemorragia intravascular. El **ductus arterioso** o **conducto arterioso** es un pequeño vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar. Está normalmente abierto en el feto, pero se cierra justo después del nacimiento (en la mayoría de los casos durante los primeros tres días de vida, aunque puede permanecer abierto hasta varios meses después) (Menéndez, AM, 1999).

Para determinar la cantidad de fluidos en pacientes que reciben Nutrición Parenteral se recomienda el cálculo del volumen total, según se muestra en la Tabla N°4

Tabla N°4	
Requerimientos de fluidos expresados como volumen total de líquidos	
Peso (kg)	Requerimientos por día
• 2-10	100mL/kg
• 11- 20	1000 mL + 50 mL/Kg > a 10 Kg
• > de 20	1500 mL + 20 mL/Kg > a 20 Kg
• Neonatos-Prematuros	110 - 150 mL/Kg/día

Modificado de Veal DF, 1996; ASPEN Safe Practice for Parenteral Nutrition, 2004.

5.1.2 Aporte calórico:

En relación a los requerimientos de energía se debe considerar el aporte calórico total y la proporción de los diferentes sustratos que la proveen. Es importante aportar la cantidad de calorías adecuadas para cada paciente, ya que en enfermos con traumas severos, en quienes se producen grandes y rápidas pérdidas, no se pueden hacer aportes parciales menores al requerimiento diario. Si bien en los neonatos las recomendaciones de algunos de los nutrientes han aumentado (aminoácidos y lípidos) no se debe administrar excesiva cantidad de calorías que producirán efectos adversos, con notables alteraciones

metabólicas (Carpentier YA, 2004). Las necesidades calóricas se deben determinar en relación con el gasto, pero además, teniendo en cuenta la capacidad del paciente para metabolizar los nutrientes y utilizar las calorías en forma correcta (Carpentier YA, 2004). En la Tabla N°5 se especifican los requerimientos de calorías totales para pacientes pediátricos.

Tabla N°5: Requerimiento calórico	
Pacientes	Kcal/kg/día
Neonatología y Pediatría	
Prematuros (<1500 g)	55-120
A término o lactantes	80-105
Niños: 1 a 7 años	45-90
7 a 12 años	38-75
12 a 18 años	30-50

(Ref: Veal DF, 1996; ASPEN-Safe Practice for Parenteral Nutrition, 2004)

5.1.3 Fuentes proteicas

En nutrición parenteral el aporte nitrogenado se realiza a través de la administración de una mezcla de aminoácidos libres sintéticos, provistos por la industria farmacéutica, en forma líquida y estéril (Peguero Monforte G, 1995)⁶³. El organismo utiliza de 18 a 20 aminoácidos para llevar a cabo la síntesis de las distintas proteínas. Se suelen clasificar en indispensables, dispensables y condicionalmente indispensables; nueve de ellos no pueden ser sintetizados en forma endógena y son llamados esenciales o indispensables (Laidlaw SA, Kopple JE, 1987).

- **Indispensables:** leucina, isoleucina, valina, triptofano, treonina, fenilalanina, lisina, metionina e histidina.
- **Condicionalmente indispensables:** arginina, taurina, tirosina, glutamina, cisteína., prolina y serina.
- **Dispensables:** ácido glutámico, alanina y ácido aspártico.

Existen aminoácidos que se denominan esenciales específicos, porque son condicionalmente indispensables en determinadas etapas fisiológicas de la vida o en algunas enfermedades.

- En lactantes: la histidina es necesaria para el crecimiento.
- Neonatos: cisteína, taurina y tirosina.
- Renales: histidina y serina;
- Hepáticos, sepsis o injuriados: leucina, isoleucina y valina;
- Síndrome de Intestino corto (SIC) y síndromes de mala absorción: la glutamina.

En el mercado Argentino existen mezclas de aminoácidos en concentraciones del 3%, 5%, 7%, 8.5%, 10%, 11.5% y 15% (Abbott, Braun, Rivero, RouxOcefa, Fresenius). También existen mezclas especialmente fabricadas para pacientes renales, hepáticos (enriquecidos con aminoácidos ramificados) y aminoácidos para neonatos. (Menéndez AM, 1999)

Aminoácidos en neonatología:

Los prematuros y neonatos requieren no solamente una cantidad mayor de aminoácidos por Kg de peso (Dinerstein A et al, 2006; Grover A et al, 2008), que los niños más grandes y adultos, sino que también son diferentes los aminoácidos necesarios para lograr el óptimo crecimiento y desarrollo.

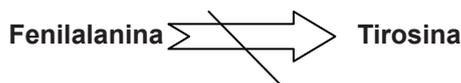
Uno de los aminoácidos esenciales en el recién nacido es la Cisteína, debido a que al nacer su hígado no se encuentra totalmente maduro, y no sintetiza la enzima cistationasa. La Taurina, que es sintetizada a partir de la cisteína, también es esencial por constituir un componente de la retina, tejido nervioso y sales biliares. Su ausencia en las mezclas de NPT puede provocar complicaciones metabólicas, alteraciones en el desarrollo del SNC y aumentar la colestasis hepática.

La inmadurez enzimática en el neonato le impide:

- La conversión metabólica de



- La síntesis de:



En el país existen distintos productos comerciales de aminoácidos para prematuros y neonatos registrados por diferentes laboratorios. Estos productos varían en la concentración de metionina y glicina, cisteína, taurina e histidina (Menéndez AM, 1999).

Aminoácidos ramificados:

Los aminoácidos ramificados (AAR) son componentes cuantitativamente mayoritarios de la proteína muscular, por ello, sus requerimientos son muy elevados entre el 38 y el 45% del total de aminoácidos en todas las etapas de la vida. Estos aminoácidos son leucina, isoleucina y valina, y son muy útiles en situaciones de trauma, sepsis, insuficiencia hepática y probablemente en la insuficiencia renal crónica (Menéndez AM, 1999).

La bibliografía indica que el uso de soluciones con mayor concentración de AARR es necesario porque: (Menéndez AM, 1999).

- Suministran aminoácidos para la síntesis proteica ante procesos reparadores y para las células del sistema inmune.
- Sirven de precursores para la neo glucogénesis.
- Pueden ser oxidados por el músculo, sirviendo de sustrato energético para los mismos.
- Actúan sobre el sistema respiratorio
- Previenen la anorexia en NPT (con respecto a las concentración de aminoácidos habituales)
- Antagoniza la acción nociva del exceso de aminoácidos aromáticos en encefalopatías hepáticas y en trastornos de la conciencia en sepsis.
- Actúan como precursores de la síntesis de glutamina, con la consiguiente repercusión en el sistema inmune.

OTROS AMINOÁCIDOS:

- **Glutamina**
- **Serina**
- **Cistina**
- Cisteína
- **Tirosina**
- **Taurina**
- **Glutamina**
- **Arginina** (Menéndez AM, 1999).

En el caso de la Glutamina, existen dipéptidos que se agregan a las mezclas de Nutrición Parenteral, y hay también soluciones de aminoácidos para niños, enriquecidos con histidina, taurina y cisteína, que son aminoácidos condicionalmente indispensables en niños y en prematuros (Fürst P, 2004).

En la tabla N°6 se muestran requerimientos proteicos en el prematuro

Tabla N°6: Requerimientos proteicos para pacientes con NP	
Estado fisiológico	Necesidades (g/Kg/día)
Lactantes	2 – 3
Prematuros	2 – 4,5

(Ref: ASPEN- Board of Directors for Parenteral Nutrition, 2002; Dinerstein A et al, 2006 -)

Hoy los trabajos publicados recomiendan para el neonato dosis de aminoácidos hasta 4 g/Kg/día (ASPEN, 2002).

5.1.4 Fuentes calóricas

- **Carbohidratos**

La finalidad de la NP es el mantenimiento y el incremento de la masa corporal. Por esto no se debe aportar solo nitrógeno (N) para que se incorpore a las proteínas corporales, sino se debe administrar un aporte energético necesario para la síntesis proteica. Actualmente se considera que la relación nitrógeno/calorías no proteicas en pacientes hospitalizados debe ser 120-150 Kcal/g de nitrógeno y en situaciones de agresión severa o sepsis 80-100 Kcal/g de nitrógeno (Ortiz Leiba C et al, 1999).

La glucosa es el carbohidrato que más se utiliza en las fórmulas para Nutrición Parenteral. La glucosa puede ser utilizada por la mayoría de las células del organismo, incluyendo las células del sistema nervioso central y periférico, las células sanguíneas y las de los tejidos de cicatrización. La glucosa es almacenada, como glucógeno, en el hígado y en el músculo esquelético, pero las reservas hepáticas se agotan después de 24 a 36 horas de ayuno. El glucógeno muscular no puede ser utilizado por otro tipo de células. Cuando las reservas de glucógeno hepático se agotan, la glucosa se produce por gluconeogénesis a partir de los aminoácidos, como la alanina, el glicerol o lactato. En situaciones de trauma, la alta tasa de gluconeogénesis no puede ser reducida en forma eficiente por el mayor aporte de glucosa. La captación y utilización de la glucosa se ve reducida por la acción de hormonas de contra regulación (catecolaminas, glucagón, cortisol) produciendo hiperglucemia, glucosuria y coma hiperosmolar. Por esto, grandes aportes de glucosa en el paciente crítico pueden aumentar el estrés, que se evidencia a través del aumento de las catecolaminas (Hay WW, 2008).

Los pacientes neonatos prematuros requieren un aporte de calorías mayores a los neonatos a término, que es de 110 a 120 Kcal/Kg/día (Montemerlo H, Menéndez AM, 2009; Menéndez AM, 2009).

En nutrición parenteral se utiliza para la preparación de la mezcla única, soluciones de dextrosa provistas por la industria farmacéutica en concentraciones del 10 al 70 %. Concentraciones mayores a 10% no pueden ser infundidas en forma directa por una vena periférica debido a su alta osmolaridad (Montemerlo H, Menéndez AM, 2009; Menéndez AM, 2009).

La glucosa es el sustrato energético de preferencia y el hidrato de carbono mejor tolerado por vía parenteral en situaciones normales

Actualmente se utiliza exclusivamente glucosa como fuente de carbohidratos en la nutrición parenteral. La incidencia y severidad de las alteraciones metabólicas se reducen cuando el aporte de glucosa se mantiene por debajo del gasto energético, y se recomienda en neonatos una tasa de infusión de 6 a 9 mg/kg/minuto. Aportes mayores de glucosa estimulan el consumo de oxígeno y aumentan la producción de dióxido de carbono, lo que causa problemas respiratorios y disfunción hepática (Hay WW, 2008)

• Lípidos

Las grasas son imprescindibles en la alimentación humana y en la nutrición parenteral se administran en forma de emulsiones lipídicas que contienen ácidos grasos y glicerol. Poseen alta densidad calórica, entre 10 y 11 Kcal/g constituyendo un sustrato energético necesario para cubrir 30 a 50 % de los requerimientos calóricos y su baja osmolaridad permite aplicar la vía de Nutrición Parenteral periférica. Los lípidos son una fuente de ácidos grasos esenciales, necesarios para el crecimiento, desarrollo del SNC, sistema inmune y la síntesis de eicosanoides (Montemerlo H, Menéndez AM, 2009).

En prematuros los requerimientos lipídicos están entre 0.5-2.5 g/Kg/día, los menores a las 32 semanas de gestación se les debe agregar L-carnitina o mezcla de triglicéridos de cadena media o triglicéridos de cadena larga (MCT/LCT) (Montemerlo H, Menéndez AM, 2009)

En la NP las grasas se administran en forma de emulsiones lipídicas, no sólo para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE), sino también para administrar un importante aporte calórico (30-40% de las calorías) infundidas, principalmente en pacientes graves con resistencia a la insulina. La administración de lípidos, junto con los demás nutrientes, permite disminuir la incidencia y severidad de los efectos adversos provocados por el exceso de glucosa (Carpentier YA, 2004).

Actualmente se ha puesto un especial interés en el aporte de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 por considerarse que los eicosanoides formados por la serie ω -3 son menos inmunosupresores que los producidos por el ácido araquidónico. Las soluciones comerciales de LCT son eficaces para mantener los depósitos que contienen ω -6 (linoleico), ω -9 (oleico) y ω -3 (linolénico). Existen soluciones de lípidos, que contienen mezclas de triglicéridos, de cadena media y larga, MCT y LCT, o formando parte de la misma molécula, como son los lípidos estructurados. Los MCT son ésteres de ácidos grasos saturados con 8 a 12 átomos de carbono, pero no son fuente de ácidos grasos esenciales. Su bajo peso molecular y su hidrosolubilidad facilitan la acción de enzimas digestivas en la luz intestinal; por lo tanto, su hidrólisis es más rápida y completa que los LCT. Es por esto que en los pacientes con SIC, y los prematuros se absorben mejor los MCT que los LCT (Vlaardingerbroek H, 2012).

La utilización de los MCT estaría fundamentada en:

- Tiene un proceso de depuración en sangre más rápido
- Rápido metabolismo y oxidación en el hígado
- No se almacenan en el tejido adiposo
- Se reducen los trastornos de la función hepática
- Son mejores aportadores de energía
- No necesitan carnitina para su beta oxidación en la mitocondria
- Aumentan la retención de nitrógeno y el balance de nitrógeno en el postoperatorio.

Se ha evolucionado en cuatro generaciones de emulsiones lipídicas, las de 1º generación, 2º generación, 3º generación y la última en la 4º generación. A continuación se muestra en el cuadro N°3 con la composición de cada tipo de emulsiones (Mateu de Antonio X., 2010).

Tabla N°7: Composición de emulsiones lipídicas

EMULSIÓN LIPÍDICA	Soja	Mezcla física MCT/LT	Oliva/ Soja	Mezcla química MCT/LT	Soja/MCT/ Pesado-MSF	Soja/MCT/Oliva /Pescado-SMOF
Especialidades	Intralip® Soyacl®	Lipofundina® LCT/MT	Clinoleic®	Stuctolid®	Lipolus®	SMOF Lipid®
Origen del aceite (%)						
Soja	100	50	20	64	40	30
Coco	--	50	--	36	50	30
Oliva	--	--	80	--	--	25
Pescado	--	--	--	--	10	15

REF: (Vlaardingerbroek H, 2012)

Los recién nacidos pre término y los de bajo peso para su edad de gestación, presentan disminuida su capacidad para metabolizar los ácidos grasos libres, y los triglicéridos del suero, ya que no tienen desarrollada la actividad enzimática de la lipoproteinlipasa. La actividad de esta enzima aumenta con la edad gestacional y postnatal. Los de edad gestacional menor a las 33 semanas pueden aclarar grasas a una dosis de 0,16 g/Kg/hora, y en edad gestacional superior aclaran a 0,3 g/Kg/hora (Menéndez AM, 2008)

En los recién nacidos pre término, los ácidos grasos esenciales linoleico (18:2 ω -6) y linolénico (18:3 ω -3) son muy importantes para el crecimiento, la actividad neuronal, el desarrollo dendrítico y simpático. La falta de estos ácidos grasos esenciales puede afectar el cerebro y la retina de los neonatos prematuros. El aporte de lípidos recomendado es de 4 a 5% de calorías totales, con un máximo del 12% (0,6-0,8 g/Kg/día) (Vlaardingerbroek H, 2012).

Los lípidos deben ser usados con precaución en los neonatos con hiperbilirubinemia fisiológica, trastorno cuya característica es una cantidad excesiva de bilirrubina en la sangre. Esta sustancia se produce cuando se destruyen los glóbulos rojos y su aumento en sangre, tejidos y fluidos corporales, se denomina hiperbilirubinemia. Dado que la bilirrubina es un pigmento, la piel y los tejidos del bebé se tornan amarillentos. A esto se le llama ictericia. El incremento de la bilirrubina no conjugada (indirecta), es común en los neonatos en los primeros 7 a 10 días de vida, por su imposibilidad de conjugarse la bilirrubina. En el kernicterus, cuando se alcanzan niveles de 18-20 mg/dl, la bilirrubina no conjugada se deposita en las células del cerebro causando encefalopatía y daño cerebral irreversible. Los ácidos grasos y la bilirrubina ligada (directa) compiten con la albúmina. Los altos niveles de ácidos grasos libres pueden desplazar a la bilirrubina no conjugada desde los sitios de unión a la albúmina, incrementando aún más los riesgos del Kernicterus. Por este motivo a los neonatos se les debe medir la bilirrubina directa y total antes de adicionar emulsiones de lípidos a la NPT. En general, las emulsiones de lípidos no deberían ser administradas hasta que los valores de la bilirrubina indirecta hayan descendido hasta 10-12 mg/dl, especialmente en pacientes con baja concentración de albúmina (Menéndez AM, 2009)

La Academia Americana de Pediatría, recomienda reducir la dosis de lípidos a 0,1-1mg/Kg/día cuando los niveles de bilirrubina excedan los 10 mg-dl (Menéndez AM, 1999).

Los lípidos para uso endovenoso se encuentran en el mercado en forma de emulsiones aceite en agua en presentaciones de 500 mL o 1 litro al 10%, al 20% y al 30%, fabricados por Laboratorios de Estados Unidos (Abbott y Baxter) o de Europa (Braun, Fresenius) (Menéndez AM, 1999).

5.1.5 Electrolitos o macro minerales:

En nutrición parenteral se deben administrar al paciente sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro, acetato y fosfato. En la Tabla N°8 se muestran los requerimientos normales de electrolitos durante la Nutrición Parenteral de pacientes pediátricos. En algunos casos es necesario ajustar los valores de acuerdo con la situación clínica de los pacientes, por ejemplo, aumentar las dosis cuando hay pérdidas excesivas gastrointestinales (fístulas, diarreas) o reducirlos en la insuficiencia renal, cardíaca o ante la presencia de una sobrecarga (Menéndez A.M., 1999).

Tabla N°8: REQUERIMIENTOS DE ELECTROLITOS		
Electrolito	Neonatología (mEq/Kg/día)	Niños(mEq/Kg/día)
Sodio	2-3	2-4
Potasio	2-3	2-3
Cloro	2-3	2-3
Fósforo (como fosfato)	1-1.5	0.9-1.2
Magnesio	0.4-0.5	0.5-0.8
Calcio	1.6-2 (término);1.61.8(prematuro)	10-30 total/día
Acetato	1.4-1.5	variable

Ref: (Cardona D, 1993; Veal DF, 1995)

Sodio y potasio:

El sodio y el potasio son cationes que constituyen los electrolitos principales.

- Sodio

El sodio es el principal catión y agente osmótico del líquido extracelular, con una concentración sérica de 132-142 mEq/l. Es necesario para mantener el equilibrio osmolar entre los compartimientos intra y extracelular y dentro de este último un volumen efectivo que permita una diuresis adecuada. Como respuesta a los cambios de presiones y flujos intravasculares, el riñón reacciona por medio del sistema renina-angiotensina-aldosterona, las hormonas natriuréticas, la dopamina, las prostaglandinas y el sistema simpático, para controlar la cantidad de sodio excretado y mantener la condición de equilibrio en el líquido extracelular. La desnutrición y los estados patológicos pueden alterar el manejo renal del sodio (Sobotka L et al, 2004)

El sodio se aporta como cloruro de sodio y como fosfato de sodio, también hay que considerar el sodio y potasio que contienen las soluciones de aminoácidos.

- Potasio

El potasio es el principal catión intracelular y constituye un nutriente esencial para las reacciones relacionadas con la transferencia de fosfato en el metabolismo de los hidratos de carbono y para la síntesis de glucógeno y proteínas. Los niveles séricos normales son 3.5 y 5 mEq/l.

Cuando las células comienzan a sintetizar glucógeno y proteínas se produce la captación de potasio y es necesario realizar mayores aportes con la NP. La glucosa, en especial en combinación con insulina, causa una rápida captación celular y una caída en los niveles séricos de potasio. Por esto, en los primeros días de la terapia nutricional es necesario realizar el ionograma diariamente y ajustar el contenido en las mezclas de nutrición parenteral para restablecer las pérdidas de potasio sérico (Sobotka L et al, 2004). En la NP se aporta como cloruro de potasio y como fosfato de potasio.

- Los requerimientos de estos micronutrientes en neonatología son:
Sodio 2-3 mEq/Kg/día y Potasio 2-3 mEq/Kg/día.

- Magnesio

Es un componente esencial de muchos sistemas enzimáticos y tiene una función en la estabilidad del potencial de membrana (Na^+ , K^+ , ATPasa). Cuando los niveles en sangre están bajos y hay deficiencia de magnesio se produce una hiper irritabilidad neuromuscular, y en los casos severos pueden producirse convulsiones, arritmias cardíacas y vasodilatación periférica (Sobotka L et al, 2004).

Se encuentra deficiencia de magnesio, especialmente en la enfermedad gastrointestinal, acompañada por pérdidas excesivas de líquido y en el síndrome de intestino corto. En la enfermedad de Crohn, donde suelen presentarse diarreas y fístulas se puede desarrollar hipomagnesemia clínicamente significativa (Sobotka L et al, 2004).

En la nutrición parenteral total de pacientes neonatos se utiliza 0.4-0.5 mEq/Kg/día.

- Fosfato

Es el anión más abundante en el organismo y gran parte está ligado al tejido óseo. El resto se distribuye en el líquido intracelular y solo una pequeña parte se halla en el líquido extracelular. El fosfato es necesario para muchos sistemas de co-enzimas y otros compuestos que participan en los procesos metabólicos. La excreción renal de fosfato aumenta a medida que aumenta su concentración plasmática, excepto en

la insuficiencia renal. En los procesos catabólicos por enfermedades, las células pierden fosfato que se excreta por vía renal. Por el contrario, con el comienzo del anabolismo o la administración de glucosa y proteínas hay una captación celular de fosfato y debe administrarse una cantidad adecuada para evitar el peligro de provocar una hipofosfatemia, que causa debilidad muscular, insuficiencia cardíaca y respiratoria, deterioro de la conciencia y muerte (Sobotka L et al, 2004). Se administra como fosfato de sodio o de potasio de calcio.

- Calcio

Es el catión más abundante del cuerpo humano. El 99% se encuentra en el esqueleto y sólo el 1% es libremente intercambiable (Sobotka L et al, 2004).

El calcio juega un rol fundamental en la conductibilidad neural, la contracción muscular, la secreción de hormonas y como segundo mensajero en muchos procesos pérdida de conciencia y aún muerte.

En los pacientes con nutrición parenteral durante un período corto o durante una enfermedad crítica no suele verse deficiencia de calcio; pero contrariamente, en nutrición parenteral a largo plazo, si se puede presentar enfermedad ósea. Por esto es importante el adecuado aporte de calcio y vitamina D, especialmente en los lactantes, niños y embarazadas (Sobotka L et al, 2004). El calcio en la nutrición parenteral se adiciona en forma de sales orgánicas de gluconato de calcio y en el neonato a término se requiere 1.6-2 mEq/Kg/día y en el prematuro 1.6-1.8 mEq/Kg/día.

5.2 Micronutrientes

Se denominan micronutrientes a aquellos compuestos necesarios para un adecuado estado fisiológico del organismo, que son ingeridos diariamente con los alimentos de la dieta, o administrados por vía enteral o por vía parenteral. Este grupo de compuestos se engloba a los oligoelementos o micro minerales y vitaminas. La administración de dosis adecuadas de vitaminas (micronutrientes orgánicos) y oligoelementos (micronutrientes inorgánicos esenciales) es imprescindible para el mantenimiento de la vida y la recuperación en los pacientes que reciben NP. Es posible sugerir, para cada oligoelemento y vitamina, una cantidad que, probablemente, cubra las necesidades de la mayoría de los individuos, pero es esencial que la determinación de las necesidades de micronutrientes sea personalizada para cada paciente, basándose en la evaluación de la función corporal y de indicadores bioquímicos dentro de los rangos aceptables, teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas y fisiopatológicas (ASPEN Administration of specialized nutrition support, 2002, Menendez AM, 2009).

5.2.1 Oligoelementos o micro minerales:

Los oligoelementos o micro minerales son sustancias químicas existentes en la materia biológica en cantidades muy pequeñas, que tienen un papel importante en la fisiología humana y son fundamentales para infinidad de funciones bioquímicas del organismo. Por consiguiente, su deficiencia puede producir anormalidades fisiológicas, que se corrigen con una adecuada administración. Se consideran oligoelementos esenciales: yodo (I), hierro (Fe), flúor (F) zinc (Zn), cobre (Cu), cromo (Cr), selenio (Se), manganeso (Mn) y molibdeno (Mo). La mayor parte de los oligoelementos forman parte de metaloenzimas y son cofactores de enzimas (Menéndez AM, 2009).

En general los pacientes que reciben NP presentan una deficiencia de micro minerales, pero en particular los neonatos tienen un requerimiento especial debido a que ellos tienen un rápido crecimiento y solo poseen una pequeña reserva al nacer, además de su inmadurez, y pérdidas endógenas de estos oligoelementos (Montemerlo H, Menéndez AM, 2009).

En el momento de prescribir una fórmula para nutrición parenteral se debe considerar que los requerimientos de micronutrientes de los niños nacidos a término y de los prematuros son muy diferentes (Mertz W, 1998).

La deficiencia de los micronutrientes puede ser la causa principal del compromiso clínico del paciente, por lo tanto el Equipo de Terapia Nutricional necesita asegurar la administración de ellos en todos los pacientes que reciben nutrición parenteral (National Institute of Clinical Excellence. Nutrition Support; 2006 [cited from: www.rcseng.ac.uk]).

En la tabla N°9 se resumen las funciones, el mecanismo bioquímico de acción, los efectos de la deficiencia y las dosis recomendadas en pacientes que reciben NP.

Tabla N° 9: Función, mecanismo y dosis recomendada de oligoelementos para neonatos y niños

Minerales	Función	Mecanismo bioquímico de acción	Efectos de la Deficiencia	Dosis Recomendada en Neonatología	Dosis Recomendada en Niños
Zinc	Síntesis proteica Control de la diferenciación	Cofactor enzimático Estabilizante de proteínas, receptores y ADN "Zinc fingers"	Disminución del crecimiento Caída del cabello, Rash cutáneo Reduce función inmune		0.1-0.2
Cobre	Síntesis de colágeno/ elastina Antioxidante	Lisil-oxidasa Zn/Cu Superóxido-dismutasa Ceruloplasmina	Sangrado subperióstico Arritmia cardíaca, Anemia Neutropenia	20 mcg/Kg/día	20 mcg/Kg/día
Selenio	Antioxidante Función tiroidea Función inmune	Glutation-peroxidasa Tirosina deiodinasa	Miocardiomopatía Miopatía esquelética - Defectos en uñas - Riesgo de neoplasia	1.1-2 mcg/Kg/día	2 mcg/Kg/día 2
Manganeso	Cofactor de la arginasa Antioxidante	Cofactor enzimático Superóxido-dismutasa mitocondrial	Disminuye el colesterol Anormalidades de mucopolisacáridos Cambia color del cabello	1-5 mcg/Kg/día 5	2-10 mcg/Kg/día
Cromo	Metabolismo de carbohidratos	Componente del Factor de Tolerancia a la glucosa Actividad insulínica Metabolismo lipoproteico Expresión genética	Intolerancia a la glucosa Pérdida de peso Neuropatía periférica	0.14-0.2 mcg/Kg/día	0.14-0.2 mcg/Kg/día
Molibdeo	Metabolismo de aminoácidos, de purinas y del Fe	Aldehído oxidasa Sulfito-oxidasa Xantino-oxidasa	Intolerancia a los aminoácidos azufrados Taquicardia, Trastornos visuales	0.1-0.25 mcg/Kg/día	0.1-0.2 mcg/Kg/día
Yodo	Metabolismo energético	Hormonas tiroideas	Hipotiroidismo	No Aplica	No Aplica
Flúor	Mineralización de huesos/dientes	Fluoropatita ósea y dental	Caries dentales	No Aplica	No Aplica

Ref: (Shenkin A, 2004; Pita Martín de Portela ML, 1997; A.S.P.E.N 2002; Menéndez AM, 1999)105

5.2.2. Vitaminas

El aporte de vitaminas es muy importante para el óptimo aprovechamiento del resto de nutrientes, por su participación en los procesos metabólicos de los elementos que constituyen las mezclas utilizadas en la nutrición parenteral (Marí AA, Jiménez Torres NV, 1999).

Un déficit de vitaminas puede producir una inadecuada ingestión, absorción y utilización de los nutrientes, incrementando el metabolismo, la excreción y los requerimientos de estos. En los pacientes con terapia nutricional intravenosa esta situación es más frecuente. Las reservas corporales de vitaminas son rápidamente agotadas, en especial las vitaminas hidrosolubles. Se estima que en un periodo de 1 o 2 semanas de supresión de su ingesta es suficiente para ocasionar cambios funcionales importantes, que van produciendo un deterioro clínico en el paciente. Las liposolubles requieren, en general, meses de supresión de su ingesta para el agotamiento de sus reservas corporales, sin embargo en el estado de desnutrición de los pacientes con NP se acorta el periodo de las reservas. En consecuencia las vitaminas hidrosolubles como liposolubles deben ser aportadas durante la NP. El problema es cuantificar su aporte e incluso establecer los criterios para su administración (Menéndez AM, 2009).

En la Tabla 10 y 11 se describe la función, mecanismo de acción bioquímica y deficiencia de Vitaminas Liposolubles y Vitaminas Hidrosolubles respectivamente.

Tabla N° 10: Vitaminas Liposolubles: función, mecanismo, deficiencia

Vitaminas Liposolubles	Función	Mecanismo de acción bioquímica	Efectos por Deficiencia
Vitamina A Retinol Antixeroftálmica Anti infecciosa	Visión crepuscular Diferenciación celular Crecimiento y desarrollo Función inmune	Rodopsina en retina Integridad de epitelios, conjuntiva y córnea Reproducción, Síntesis proteica Expresión génica	Xeroftalmia Ceguera nocturna Aumentado de susceptibilidad a infecciones
Vitamina D Cole calciferol Antirraquítica	Absorción del Ca Diferenciación celular y de macrófagos	Homeostasis del Calcio y Fósforo Metabolismo óseo Transcripción mediada por receptores a 1-25-di-OH vit. D	Osteomalacia (adultos) Raquitismo (niños) Disminución de la inmunidad
Vitamina E Tocoferol	Antioxidante	Inactivación de radicales libres	-Anemia hemolítica -Envejecimiento
Vitamina K	Coagulación de la sangre Calcificación ósea	γ glutamil carboxilasa Proteínas de coagulación y osteocalcina	-Desórdenes de la coagulación -Desórdenes óseos

Ref: Shenkin A, 2004

Tabla N°11: Vitaminas Hidrosolubles: función, mecanismo, deficiencia

Vitaminas Hidrosolubles	Función	Mecanismo de acción bioquímica	Efectos por Deficiencia
B1 Tiamina Aneurina	Co-decarboxilasa transcetolasa Transmisión nerviosa	Reacciones de decarboxilación oxidativa como TPP	Beri-beri con efectos cardíacos y neurológicos Síndrome de Wernicke Korsakoff
B2 Riboflavina Lactoflavina Ovoclavina	Dehidrogenasa Aminoácido- oxidasas otras oxidasas	Coenzima como Flavin adenina dinucleótido-FAD ó FMN	Lesiones en labios, lengua y piel
B6 Piridoxina Adermina	Decarboxilasa transaminasas dehidrasas trans sulfurasas	Reacciones de transaminación y decarboxilación no oxidativa	Anemia (niños) Lesiones en labios y piel. Convulsiones
Niacina Acido nicotínico Nicotinamida Factor PP	Aceptor y dador de H	Coenzima de NAD/NADP	Pelagra: Diarrea, dermatitis, demencia y debilidad
B12 Ciano-cobalamina	Síntesis de ácidos nucleicos Coenzima de la metil-malonil-mutasa	Transferencia de unidades de un C, coenzimas folato dependientes Metabolismo de aminoácidos ramificados	Anemia megaloblástica o pernicioso Desmielinización
Ácido Fólico Folacina Factor anti anémico	Síntesis de purinas y pirimidinas	Transferencia de carbonos	Anemia megaloblástica
Biotina	Lipogénesis Gluconeogénesis	Reacciones de carboxilación	-Dermatitis escamosa -Pérdida de cabello
Vitamina C	Síntesis de colágeno Antioxidante Absorción de Fe	Síntesis de Hidroxiprolina hidroxilisina Reducción de Fe ³⁺ a Fe ²⁺	Escorbuto Trastornos de cicatrización y de la función inmune.

REF: sHENKIN a, 2004.

En la tabla N°12 Se describen los requerimientos de Vitaminas Liposolubles e Hidrosolubles necesarias en neonatos y niños que reciben NP

Tabla N° 12: REQUERIMIENTO DE VITAMINAS EN NEONATOS Y NIÑOS			
Vitamina	<1000 g	1-3 Kg	3 y 11 años
A	69 UI	230UI/Kg	2300 UI
D	12 UI	40 UI/Kg	400 UI
E	0.21 UI	0.7 UI/Kg	7 UI
Requerimiento Neonato a Término		Requerimiento Neonato pretermino	
Acido Ascórbico	25.00 mg/Kg/día	80.0 mg/Kg/día	
Tiamina	0.35 mg/Kg/día	1.2 mg/Kg/día	
Riboflavina	0.15 mg/Kg/día	1.4 mg/Kg/día	
Niacina	5.00 mg/Kg/día	17.0 mg/Kg/día	
Vitamina B ₆	0.30 mg/Kg/día	1.0 mg/Kg/día	
Pantotenato	1.50 mg/Kg/día	5.0 mg/Kg/día	
Biotina	6.00 mg/Kg/día	20.0 mcg/Kg/día	
Folato	40.00 mcg/Kg/día	140.0 mcg/Kg/día	
Vitamina B ₁₂	0.30 mcg/Kg/día	0.75 mcg/Kg/día	

Ref.: Modificado de Monforte G, 1995.

6. CONTAMINANTES EN MEZCLAS PARA NUTRICIÓN PARENTERAL

- En la elaboración de una mezcla única de nutrición parenteral (NP) se utilizan soluciones individuales de macro y micronutrientes provistos por la industria farmacéutica. Estas soluciones individuales pueden estar contaminadas en el proceso de elaboración, envasado, almacenamiento, manufactura, etc. con distintos elementos traza esenciales (como zinc, cobre, manganeso, cromo, selenio vanadio) o no esenciales (aluminio, plomo, cadmio, titanio, bario, arsénico, estroncio, etc.) (Pluhartor-Murton MM, 1999). Estos últimos son tóxicos que deben ser evitados para no superar los límites estipulados por las reglamentaciones internacionales. Existen pruebas fehacientes que relacionan el uso de productos farmacéuticos que contienen aluminio a la morbilidad y a la mortalidad de los pacientes críticos con nutrición parenteral prolongada. Por consiguiente, en este trabajo se estudiará la posible contaminación con Aluminio (Al) de los componentes que se utilizan para la preparación de la Nutrición Parenteral, en Argentina (Menéndez AM, 2009).

6.1 Aluminio

El aluminio es el elemento metálico más abundante en la corteza terrestre, por formar parte de ciertos minerales, como óxidos y silicatos. Los seres humanos están expuestos diariamente a la exposición con

aluminio a través de la contaminación del agua potable, alimentos, medicamentos, polvo atmosférico, desodorantes y otros. El Aluminio no tiene ninguna función biológica en seres humanos y la exposición causa poco daño debido a la baja biodisponibilidad oral y a la excreción renal. Por su insolubilidad, solo una pequeña fracción del Al presente en alimentos, aguas y medicamentos está disponible para su absorción por el tracto gastrointestinal (0.1-1%), siendo la mayor parte eliminada por excreción renal y en menor proporción por bilis. Esta insolubilidad hace que la mayor parte del Al sea excretado por heces. Por lo tanto, la gran mayoría de la población no está en riesgo de intoxicación con aluminio por la ingesta oral o enteral. A pesar de estos mecanismos de protección, la toxicidad del aluminio se ha documentado en la literatura médica desde hace más de 30 años. Las manifestaciones registradas de su toxicidad incluyen: la reducción de la mineralización ósea que lleva a osteomalacia y fracturas, disfunción neurológica como la encefalopatía de diálisis; anemia hipocrómica microcítica y colestasis (González MA, 2005).

La administración de nutrición parenteral (NP) a largo plazo ha sido implicada como la fuente principal de exposición a aluminio debido a la contaminación de algunos productos farmacéuticos que la componen. Estos productos pueden estar contaminados con aluminio por su presencia en las materias primas, así como productos del proceso de fabricación, en los envases que los contienen y en la lixiviación de viales de vidrio durante el tratamiento en autoclave. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad de aluminio son los pacientes en estado crítico que reciben NP y se acentúa el riesgo en aquellos que presentan una disfunción renal. Además, los bebés prematuros corren un alto riesgo de acumulación y toxicidad, ya que a menudo requieren NP durante muchos días, sumado a la inmadurez de sus riñones, incapaces de excretar el aluminio de manera eficiente. En estos pacientes es muy importante que en las mezclas de NP se administren sales de gluconato de calcio y de fosfato en cantidades sustanciales como para promover la mineralización ósea. Estas sales contienen un alto contenido de aluminio, poniendo en riesgo a esta población de padecer los efectos de la acumulación por su elevada velocidad crecimiento (Poole RL, 2011).

6.2. Mecanismo de acción del Aluminio sobre las células

El aluminio acumulado en los tejidos puede inducir toxicidad, y se ha propuesto que los efectos tóxicos sobre los tejidos pueden explicarse por mecanismos generales de acción, entre los cuales podemos citar como más conocidos: (González MA, 2005).

- Disrupción de las membranas celulares
- Alteración del metabolismo mineral
- Daño peroxidativo
- Interacción con la proteína G, cuya función está asociada a la acción de segundos mensajeros.

El Aluminio afecta a las membranas celulares por unirse a los componentes de esta, alterando el funcionamiento de los canales iónicos o por aumentar la lipoperoxidación. La unión del Aluminio a los fosfolípidos de membrana altera las propiedades fisicoquímicas de la misma, modificando su composición y funcionamiento. Esto puede producir cambios en la homeostasis del calcio intracelular provocando diversos signos de toxicidad celular. Si bien el aluminio no participa de las reacciones de oxido/reducción, la peroxidación lipídica está aumentada en presencia del mismo, haciendo a la célula más susceptible al ataque de radicales libres (González MA, 2005).

Existen evidencias que indican que el aluminio acumulado intracelularmente es responsable de efectos estimulatorios e inhibitorios sobre procesos celulares. Estos efectos suelen ser bifásicos, estimulatorios a bajas concentraciones e inhibitorios a altas concentraciones. En las respuestas celulares que están asociadas a segundos mensajeros, el aluminio interfiere sobre el ciclo de la GTPasa. Esta enzima, también denominada guanosina trifosfatasa, pertenece a una superfamilia de enzimas con más de 100 proteínas estructuralmente relacionadas, que regulan diversas funciones biológicas, actuando sobre la función de la proteína G, lo que podría producir profundos efectos sobre la función celular (González MA, 2005).

6.3. Aluminio en las mezclas IV para Nutrición Parenteral

A principio de los 80 se observó que pacientes recién nacidos prematuros, en los cuales se administró nutrición parenteral a largo plazo, presentaban acumulación de aluminio en sus tejidos. El problema radica en ciertas poblaciones de pacientes que reciben este contaminante por vía IV. La vía intravenosa constituye un riesgo potencial de acumulación y toxicidad del Al debido al 100 % de biodisponibilidad y a la avidéz del mismo por unirse a la transferrina (proteína del grupo de las globulinas que capta el hierro de la dieta, lo acumula y transporta, constituyendo la principal proteína fijadora de hierro circulante). Por consiguiente, es importante controlar el nivel de Aluminio en los productos que se administran por vía endovenosa, en la cual este contaminante se libera a sangre, omitiendo la barrera gastrointestinal, y la distribución y acumulación podría ser muy alta y tóxica para pacientes críticos (González MA, 2005).

En 1990, la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) propuso la necesidad de regular el contenido de aluminio de las soluciones parenterales. En el año 2000, fue publicada como ley y puesta en vigencia recién en el año 2004 (Federal Register FDA, 2000; Poole RL, 2011).

La FDA estipula lo siguiente:

- Las soluciones parenterales de gran volumen deben contener menos de 25 µg/L de aluminio.
- Las soluciones parenterales de pequeño volumen deben ser etiquetadas con el contenido de aluminio al vencimiento.
- Los rótulos de los productos utilizados para la elaboración de las mezclas de nutrición parenteral deben contener la siguiente frase: **“ADVERTENCIA: Este producto contiene aluminio que puede ser tóxico”** (Federal Register FDA, 2004).

La regulación de la FDA se aplica sólo a la industria; sin embargo, todos los profesionales de la salud involucrados en la provisión de las mezclas de nutrición parenteral deben ser conscientes de la potencial contaminación con el aluminio presente en los componentes utilizados para la preparación de la NP. Por lo tanto, es necesario considerar a las mezclas IV, preparadas por el farmacéutico para pacientes críticos que reciben Nutrición Parenteral, como una solución de gran volumen, que debe contener la mínima cantidad posible de este metal contaminante, según la regulación de la FDA.

7.- RESULTADOS

7.1-Verificación de rótulos

La tabla N° 13 muestra los productos que se utilizan para la preparación de NP, analizados en relación a la información de los rótulos sobre el contenido de aluminio.

Tabla N°13: Rótulos verificados en el HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS DR. RICARDO GUTIÉRREZ.

PRODUCTO FARMACÉUTICO	LABORATORIOS
Aminoácidos 10% x500 ml	Fresenius Kabi
Aminoácidos 15% x 500 mL	Fresenius Kabi
Molibdeno -Molibdeno de Amonio 25 mcg Mo/mL, Amp. x 10 mL	Rivero
Manganeso -Sulfato d Manganeso e , 0.1 mg Mn/mL, Amp. X 10 mL	Rivero
Cinc -Sulfato de Cinc, 1 mg Zn/mL, Amp. X 10 mL	Rivero
Selenio -Solución de acido Selenioso 40 mcg Se/mL, Amp. X 10 mL	Rivero
Fósforo -Solución de Fosfato de sódio, 3 mmol/mL x 10 mL	Rivero
Fósforo -Solución de fosfato de Potasio, 3 mmol/mL, Amp. X 10 mL	Rivero
Cromo -Cloruro de Cromo, 4 mcg Cr/ml, Amp. x 10 mL	Rivero
Cobre -Sulfato de Cobre 0,4 mg Cu/mL, Amp. X 10 mL	Rivero
Dextrosa al 70% en agua x 1000 mL	Rivero
Cloro , Cloruro de Sodio 0,9% Amp. x 5 mL	B.Braun
Magnesio , Sulfato de Magnesio 25% Amp. x 5 mL	Norgreen
Potasio , Acetato de Potasio 2 M x 100 mL	Rivero

En ninguno de los rótulos figuraba información sobre el contenido de aluminio.

7.2. Niveles de aluminio en los productos comerciales analizados

Las concentraciones de Al, expresadas en µg/L, se observan en las tablas 14 a) y 14 b), para los componentes estudiados de gran y pequeño volumen, respectivamente.

Todos los componentes analizados de gran volumen, excepto el agua estéril, contenían cantidades de Al en un rango de 249 y 1580 µg/L, cifras de 10 a 63 veces mayores que los límites máximos establecidos por FDA para soluciones parenterales de gran volumen (25 µg/L) (Federal Register, 2000)120. Los componentes analizados de pequeño volumen, contenían cantidades en un rango de 85 y 4909 µg/L, sin estar declarados en las etiquetas.

**Tabla 14 a)
Valores promedio de aluminio en los componentes de gran volumen estudiados y rangos (entre paréntesis)**

Componente Gran Volumen (Volumen del envase)	Aluminio (µg/L)
Dextrosa 50% (x 500 mL)	1100 ± 210 (249-1410)
Aminoácidos 10% Pediátricos (x 500 mL)	532 ± 60 (328-735)
Lípidos 20% (x 500 mL)	890 ± 510 (370-1580)
Agua estéril (x 500 mL)	0

Tabla 14 b)
Valores promedio de aluminio en los componentes de pequeño volumen estudiados y rangos (entre paréntesis)

Componente (Volumen del envase)	Aluminio ($\mu\text{g/L}$)
Potasio cloruro, 3 mEq/mL (amp x5 mL)	140 \pm 20 (120-165)
Sodio cloruro 20% (amp. x 10 mL)	130 \pm 10 (120-220)
Magnesio sulfato 25% (x 5 mL)	110 \pm 20 (85-130)
Fosfato de sodio (x 10 mL)	4460 \pm 180 (4638-4809)
Glicerofosfato de sodio (x 20 mL)	3870 \pm 690 (2860-4909)
Calcio gluconato 20% (x 10 mL)	4000 \pm 400 (3100-4200)
Zinc sulfato, 1mg/ml (x 10 mL)	1150 \pm 40 (1120-1175)
Manganeso Sulfato (x 10 mL)	1060 \pm 0.00

7.3. Contenido total de aluminio de las mezclas de NP

Con los valores promedio de los resultados obtenidos se calculó la concentración total de Al aportado por mezclas preparadas según las fórmulas de NP para Pediatría de prescripción habitual en Argentina (Tabla N°15 y Tabla N°16).

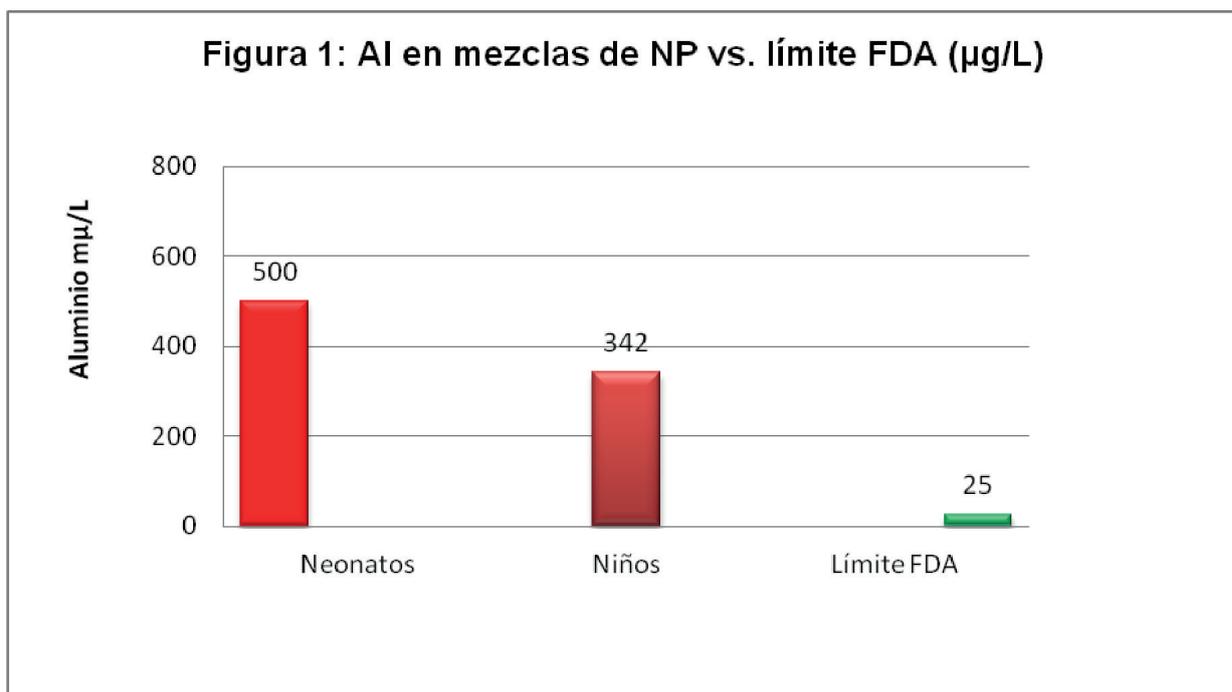
Tabla N°15:
Cantidad de Aluminio en fórmula habitual de Nutrición Parenteral para Neonatología

PRODUCTO	Aluminio μg
Dextrosa 50% x 500 mL	26,4
Aminoácidos 10% x 500 mL	13,25
Lípidos 20% x 500 mL	5,34
Fosfato de sodio	0,924
Cloruro de sodio 20%	0,078
Cloruro de potasio 3 meq/ml	0,067
Sulfato de Magnesio 25%	0,03
Agua estéril	0
Gluconato de Ca	16,8
Sulfato de Zinc 1 mg/ml	0,41
Sulfato de Manganeso	0,012
Aluminio total en NP (126 mL)	63

Tabla N°16
Cantidad de Aluminio en fórmula habitual de Nutrición Parenteral para Neonatología

PRODUCTO	Aluminio μg
Dextrosa 50% x 500 mL	165
Aminoácidos 10% pediátricos x 500 mL	79,5
Lípidos 20% x 500 mL	44,5
Fosfato de sodio	7,04
Cloruro de sodio 20%	0,52
Cloruro de potasio 3 meq/ml	0,7
Sulfato de Magnesio 25%	0,209
Agua estéril	0
Gluconato de Ca	40
Sulfato de Zinc 1 mg/ml	4,6
Sulfato de Manganeseo	0,11
Aluminio total en NP (1000 mL/día)	342

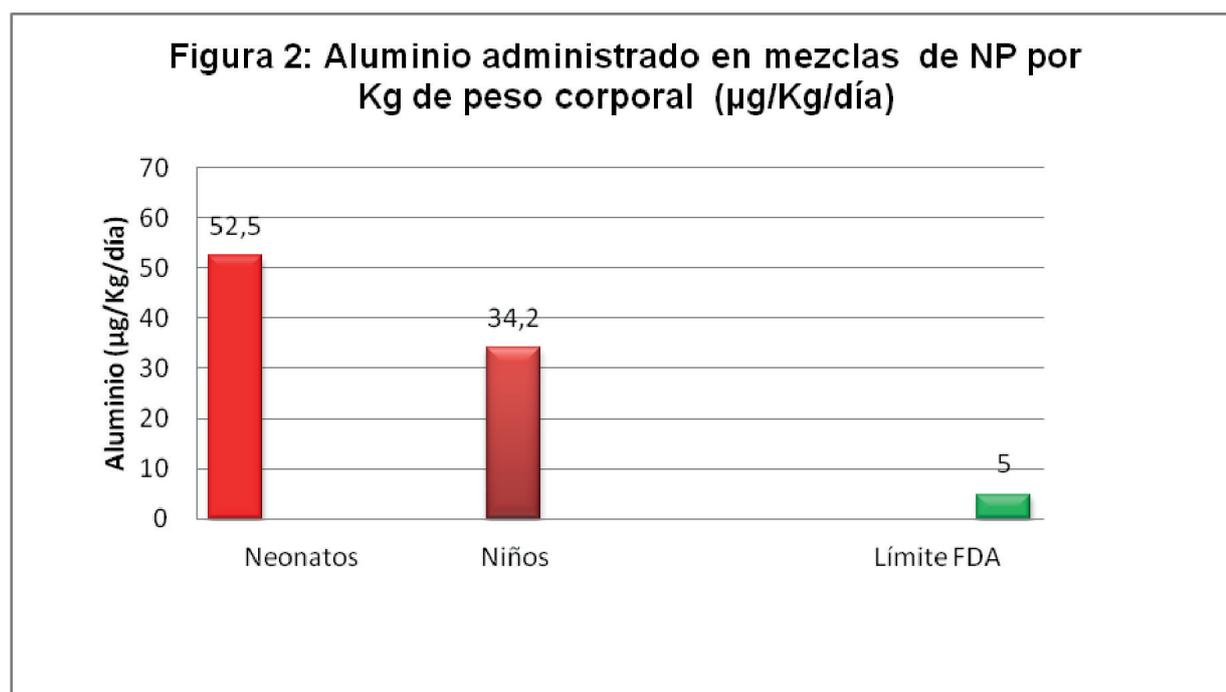
Si consideramos las mezclas de NP administradas como soluciones de gran volumen, los valores de Al expresados en $\mu\text{g/L}$, serían 500 $\mu\text{g/L}$ para los neonatos o sea 20 veces mayores que el límite fijado por la FDA y para niños 342 $\mu\text{g/L}$ o sea 14 vez más que el límite fijado por FDA (25 $\mu\text{g/L}$), ver Figura N°1.



8. DISCUSIÓN

Con los datos obtenidos se calculó la cantidad de Al por kg de peso y por día que recibirían los pacientes neonatos (peso promedio: 1,2 Kg), y niños (peso promedio: 10 Kg), a los cuales se les administra NP. Los resultados revelan que la cantidad sería entre 7 y 11 veces mayor al valor máximo recomendado por la ASPEN (5 µg/Kg/día).

Los resultados del presente trabajo evidenciaron valores elevados de Al en 31 de los 32 componentes analizados, en un rango de 85 a 4909 µg/L, variable según el laboratorio y el lote analizado (Figura N°2).



En los Estados Unidos el FDA (Federal Register, 2000), considera soluciones parenterales de gran volumen a las de aminoácidos, dextrosa concentrada, emulsiones lipídicas, agua estéril para inyección, soluciones salinas y soluciones con electrolitos, pudiendo extenderse a otras no incluidas. Los resultados del presente estudio evidenciaron que, de las cuatro soluciones de gran volumen estudiadas, el agua estéril no presentó cantidades detectables de Al, pero tres presentaron concentraciones superiores a 25 µg/L, límite máximo establecido por FDA (tabla 14 a). Las soluciones de dextrosa presentaron los valores más elevados y aportaron el mayor porcentaje del total del Al administrado diariamente, en las fórmulas para pediatría y para neonatos (42 a 51%) (figura N°2 y 3). Las emulsiones lipídicas contribuyeron con cantidades menores (13 y 8,5%, respectivamente), mientras que el porcentaje de Al de los aminoácidos representó el 20-23% del total de la fórmula, en todos los casos.

El FDA 2000 (Federal Register, 2000) también indica que las soluciones parenterales de pequeño volumen deben colocar en la etiqueta el contenido máximo de Al a la fecha de vencimiento. Esas soluciones incluyen sales de calcio (gluconato, cloruro y gluceptato), sales de potasio (acetato, cloruro, fosfatos), sales de sodio (acetato, lactato y fosfato), sales de magnesio (sulfato), soluciones múltiples de electrolitos, multivitaminas de uso IV, elementos traza y vitaminas en dosis individuales. Todas estas soluciones deben decir: **Cuidado, este producto contiene aluminio que puede ser tóxico**. Sin embargo, esta recomendación **no** es obligatoria en las soluciones comercializadas en Argentina.

Los resultados de este estudio muestran que, en las soluciones de pequeño volumen, se encontraron cantidades de Al superiores a 4000 µg/L en el gluconato de calcio (Tabla 14b). La concentración de Al del gluconato de calcio representó el 27% del total en las fórmulas para neonatología, debido al volumen que es necesario utilizar para cubrir las necesidades de calcio del neonato, mientras que en las de pediatría solo representó el 12 %

Figura N° 3:

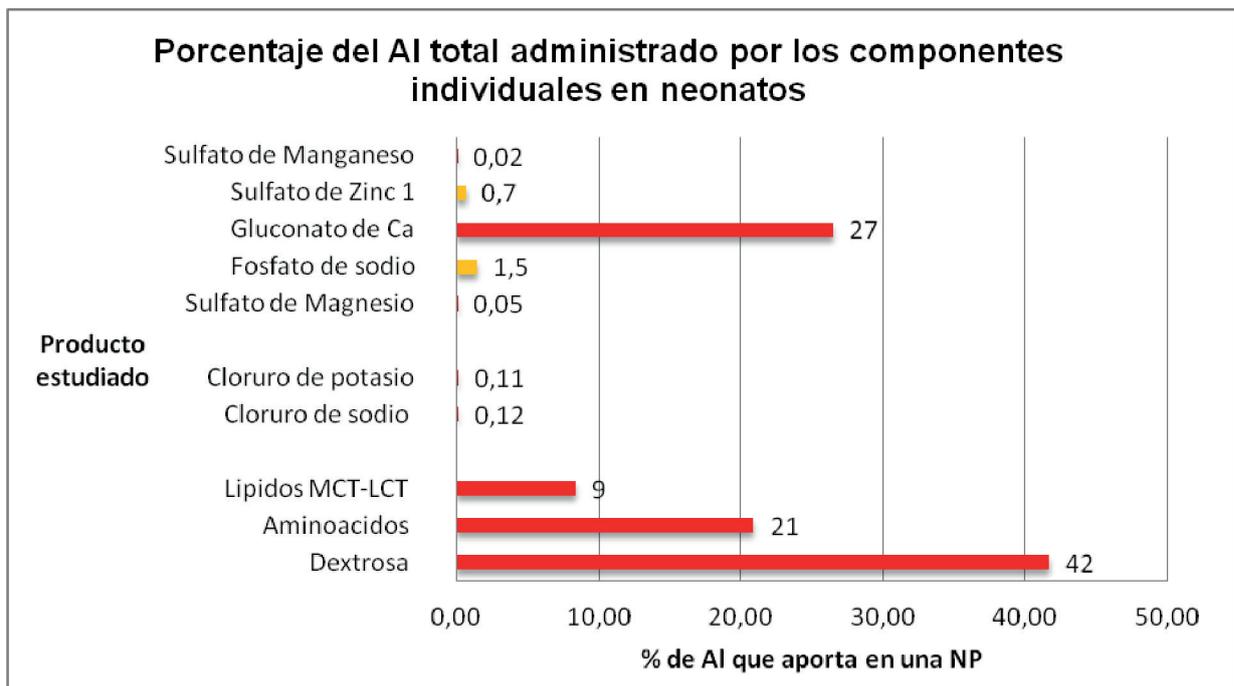
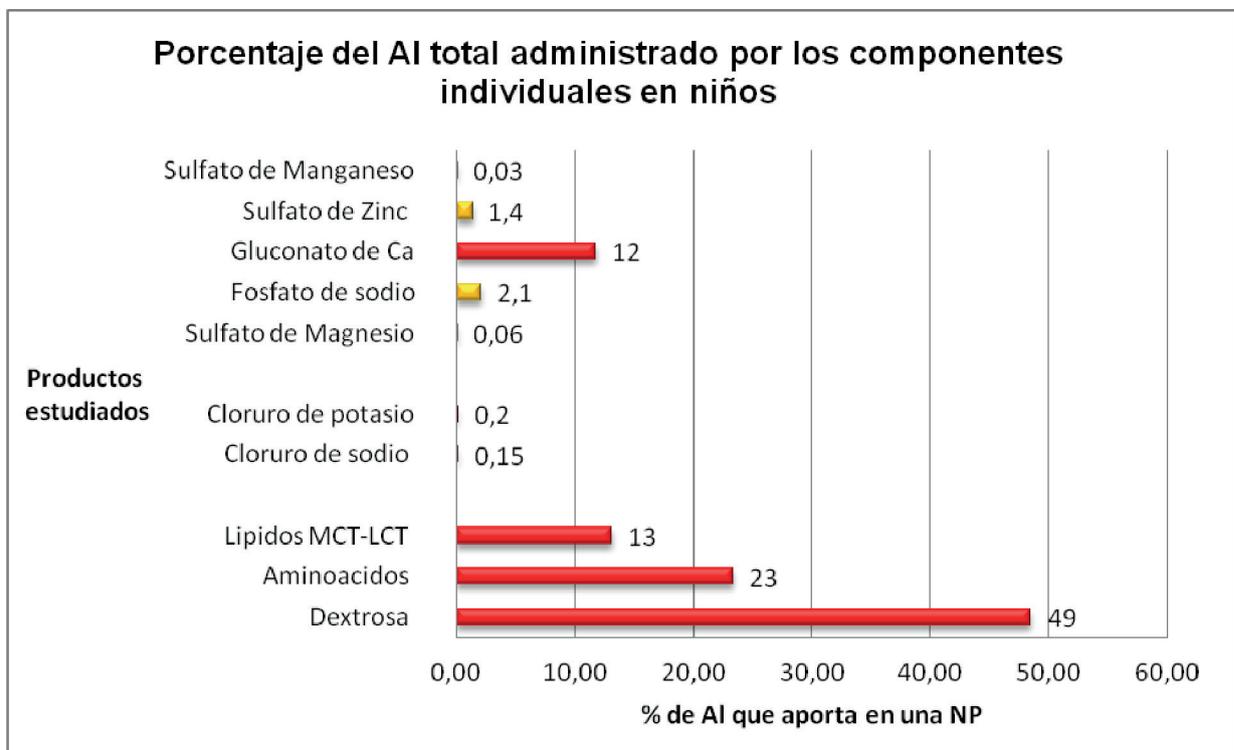


Figura N°4:



Estos resultados concuerdan con los de algunos trabajos publicados por otros autores que muestran niveles muy variables de Al en la mayoría de los componentes individuales utilizados para preparar las mezclas de NP así con en las mezclas preparadas (Advenier E, 2003, Pluhator-Murton-MM, 1999).

En 1999 Pluhator-Murton MM estudió, en los niveles de Al en 8 componentes individuales para preparar las mezclas de NP y su contribución en una fórmula para adultos típica de su institución (Alberta, Canadá). En cuanto a las soluciones de pequeño volumen encuentra que el cloruro de sodio, el cloruro de potasio, el sulfato de magnesio y los elementos multitraza contribuyen cada uno en menos de 10% del Al total de la NP, mientras que el gluconato de calcio representa entre 60 y 80% del Al total de la fórmula (Pluhator-Murton MM, 1999).

En Francia se analizó (Advenier E et al, 2003) el contenido de aluminio en varios componentes individuales para preparar las mezclas de NP entre 1990 y 2003, encontrando, una disminución en los niveles de Al en las soluciones de aminoácidos de 1 laboratorio (138, 79 y 35 µg/L, en los años 1990, 1995 y 2003, respectivamente): En el caso del gluconato de calcio también encontró disminución en los niveles de Al (de 1231 a 688 µg/L), aunque en todos los casos el contenido de Al del gluconato de calcio representó un % elevado del Al total de las mezclas de NP de pediatría en una fórmula típica de su institución. En el caso de las soluciones de lípidos y de aminoácidos, de algunos laboratorios, encontraron niveles superiores a los máximos de la FDA.

En Brasil, De Oliveira y su equipo encuentran cantidades superiores a los 25 µg/L en las soluciones de gran volumen de aminoácidos y lípidos. En las soluciones de pequeño volumen hallan los mayores niveles en el gluconato de calcio (19400 ± 210 µg/L). Además, estos autores encuentran en 44 de 45 mezclas de NP analizadas cantidades entre 53-1900 µg/L. (De Oliveira SR y col, 2010)

Por otra parte, en 2011, Poole y colaboradores (EEUU) analizaron, 33 productos de 6 laboratorios farmacéuticos que declaraban en el rótulo el contenido de aluminio, de acuerdo a la reglamentación vigente en ese país. Estos autores encontraron valores significativamente menores a las que se informaban en los rótulos, postulando que los valores declarados en el rótulo podrían representar el contenido de aluminio extrapolado por el fabricante a la fecha de vencimiento producto (Polle RL et al, 2011)

Los altos niveles de Al encontrados por todos los autores en el gluconato de calcio y en el fosfato de sodio constituye una preocupación para el equipo de soporte nutricional pediátrico. Por lo tanto la disminución de esos niveles representa un desafío para la industria farmacéutica. Es prioritario reducir la contaminación de esas soluciones, utilizadas en cantidades elevadas en la elaboración de mezclas de NP para prematuros y niños, investigando medidas alternativas para reducir el aporte de Al en las mezclas de NP (Mirtallo JM, 2010)126

Los componentes individuales utilizados en la elaboración de mezclas para NP, en Argentina tampoco declaran en las etiquetas la contaminación con oligoelementos esenciales, salvo aquellos que los aportan específicamente. En consecuencia, tanto los laboratorios fabricantes, como los profesionales farmacéuticos deberían controlar periódicamente el contenido de los elementos contaminantes en los productos utilizados en la preparación de las mezclas de NP, ya que aún en el caso de los esenciales proporcionarían cantidades extra en relación a las prescriptas.

La legislación nacional debería contemplar la declaración, en los productos comerciales, del contenido de Aluminio para evitar problemas que comprometan la evolución de los pacientes graves.

9. CONCLUSIONES:

1. Se corroboró en los rótulos de los productos comerciales utilizados en el Hospital General De Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, la inexistencia de información sobre el contenido de aluminio, dado que no existe en nuestro país legislación que lo requiera.
2. En todos los productos farmacéuticos analizados, excepto el agua estéril, se detectó la presencia de aluminio en mayor concentración que el valor máximo fijado por la Normas de Estados Unidos estipulada por la Food and Drug Administration (FDA).
3. Las mezclas de NP pediátricas, usualmente prescritas, tendrían mayores niveles de aluminio que los estipulados por la FDA.
4. Los Farmacéuticos que trabajan en el ambiente Hospitalario deberían hacer controles periódicos de los productos de la industria, que utilizan como materia prima para elaborar las mezclas intravenosas, para evitar la posible toxicidad que puede comprometer la evolución de los pacientes críticos pediátricos.
5. Es importante colaborar con los laboratorios farmacéuticos para identificar, desarrollar y adoptar nuevos métodos que reduzcan la contaminación de Al y otros minerales tóxicos en sus productos.
6. Sería aconsejable que las Universidades estatales y privadas continúen con los trabajos de investigación para aportar datos científicos a las autoridades nacionales de salud a fin de fijar límites en el contenido de minerales y metales tóxicos presentes en las soluciones endovenosas. De esta manera lograr la reducción de las reacciones adversas que podría llegar a producir altas concentraciones de aluminio en los pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada, especialmente en los niños.

10. BIBLIOGRAFÍA:

- Advenier E, Landry C, Colomb V, Cognon C, Pradeau D, Florent M, Goulet O, Ricour C and Coriol O. Aluminum Contamination of Parenteral Nutrition and aluminum loading in Children on long-term Parenteral Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2003, 36 (4): 448-53.
- Akamine D et al. Consenso Latinoamericano sobre la preparación de mezclas de Nutrición Parenteral. Federación Latinoamericana de Nutrición Enteral y Parenteral-FELANPE-, Can Cun, México; 2008:2-19.
- Akamine D et al. Consenso Latinoamericano sobre la preparación de mezclas de Nutrición Parenteral. Federación Latinoamericana de Nutrición Enteral y Parenteral-FELANPE, Cancun, México; 2008: 2-19.
- ASPEN Board. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN*, January-February; 2002 (25): 31SA.
- ASPEN, Board of Directors: Administration of specialized nutrition support. Section V. *JPEN* 2002; (26) 5 (supplement): S18-S22.
- ASPEN, Board of Directors: Administration of specialized nutrition support. Section V. *JPEN* 2002; (26) 5 (supplement): S18-S22.
- ASPEN, Safe Practice for Parenteral Nutrition. Special Report. *JPEN* 2004; (28) 6 (supplement): S39-S70.
- ASPEN, Safe Practice for Parenteral Nutrition. Special Report. *JPEN* 2004; (28) 6 (supplement): S39-S70.
- Blackburn GL, Bistrrian BR, Maini BS. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients. *JPEN* 1977:1-11.
- Bonal J, Alerany C, Bassons T, Gascón P. 2.1. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. En: *Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (edits.), Editorial Doyma, España; 2002:275-93.*
- Cardona D, Alastrué A, Clapés J, Llorens J, Massó A, Shinca N, Terapéutica Nutricional. En: *Farmacia Hospitalaria (Bonal J, Dominguez-Gil A) 2da. Edición, De Médica Internacional, 1993; 4.4:885-889*
- Carpentier YA. Substrates used in la parenteral and enteral nutrition. En: *Basics in Clinical Nutrition. Sobotka, L et al (edts.). ESPEN. Prague, Czech Republic: House Galen; 2004: 149-56.*
- Celaya Pérez, S. Indicaciones del Soporte Nutricional. En: *Celaya Pérez S. Tratado de nutrición artificial. Tomo I. Madrid, España: Grupo Aula Médica SA; 1998: 109-17*
- Charney PJ. A.S.P.E.N. Statement on Aluminum in Parenteral Nutrition Solutions. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Aluminum Task Force. *Nutrition in Clinical Practice.* 2004; 19: 416-7.
- De Oliveira SR, Bohrer D, García SC, do Nascimento PC, Noremberg S. Aluminum content in intravenous solutions for administration to neonates: role of product preparation and administration methods. *JPEN*, 2010, 34(3): 322-328.
- Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Estrategia nutricional precoz y agresiva disminuye la falla de crecimiento postnatal en niños de muy bajo peso de nacimiento. *Journal of Perinatology*; 2006 (26):436-442.
- Disposición Argentina, ANMAT- 2592/2003, de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-. Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas, publicado en *Boletín Oficial de Argentina*, Nro. 30162, junio-2003.
- Disposición Argentina, ANMAT- 2819/2004, de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-. Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Especialidades Medicinales, Publicado en *Boletín Oficial de Argentina*, Nro. 30416, 07-jun-2004.
- Evaluación del estado nutricional. Módulo II. Cap. 4: Terapia Nutricional. En: *Curso Interdisciplinario de Nutrición Clínica-CINC. Bogotá, Colombia: Editado por Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral-FELANPE. 2da. Edición 2004: 81-99.*
- Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 29, NF 24). Capítulo 797 "Preparación Magistral – Preparaciones Estériles", 2006:1-115.
- Fürst P. Proteins and amino acids. En: *Basics in Clinical Nutrition. Sobotka, L et al (edts.). ESPEN. Prague, Czech Republic: House Galen; 2004:157-64.*
- Gonzalez AM, Mecanismos involucrados en las alteraciones de la función secretora biliar inducidos por la administración crónica de aluminio en ratas. Tesis presentada para optar al título de Doctor en Ciencias Biológicas de la Universidad de Buenos Aires, 2005.
- Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda. Iatrogenic Malnutrition in Neonatal Intensive Care Units: Urgent Need to Modify Practice V. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2008; 32(2): 140-144.
- Hay WW. Strategies for Feeding the Preterm Infant . *Neonatology*, 2008;94:245-254.
- Laidlaw SA and Kopple JE. Newer concepts of the indispensable amino acids. *Am. J. Clin. Nutr*; 1987 (46): 593-605.

- Marí AA, Jiménez Torres NV. Formulación de unidades nutrientes parenterales. Cap. 18. En: Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral. Jiménez Torres V (edt.). Valencia, España: CONVASER, 1999: 469-501.
- Marí AA, Jiménez Torres NV. Formulación de unidades nutrientes parenterales. Cap. 18. En: Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral. Jiménez Torres V (edt.). Valencia, España: CONVASER, 1999: 469-501.
- Marí AA, Jiménez Torres NV. Formulación de unidades nutrientes parenterales. Cap. 18. En: Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral. Jiménez Torres V (edt.). Valencia, España: CONVASER, 1999: 469-501.
- Mateu de Antonio X. Emulsiones lipídicas en Nutrición Parenteral. Editada por Fresenius Kabi España, SAU. Barcelona, España; 2010:1-19.
- Menéndez AM, Montemerlo H, Weisstaub AR, Alloatti S, Russi F, Guidoni ME, Casavola C, Piñeiro A y Pita Martín de Portela ML. Niveles plasmáticos y eritrocitarios de zinc y cobre en pacientes críticos con nutrición parenteral y su relación con el contenido de las fórmulas: estudio preliminar. *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 20 (9):189-96.
- Menéndez AM, Weisstaub A, Montemerlo H, Alloatti S, Guidoni ME, Rusi F y Pita Martín de Portela ML. Relación entre las cantidades de cobre y zinc administradas a pacientes graves con nutrición parenteral total y los niveles de cobre y zinc en plasma y eritrocitos. *Nutrición Hospitalaria* 2008; 23 (4): 373-82.
- Menéndez AM, Weisstaub AR, Montemerlo HJ, Rusi F, Guidoni ME, Piñeiro A, Pita Martín de Portela ML. Contenido de zinc y cobre en los componentes individuales de las mezclas para fórmulas pediátricas de nutrición parenteral total. *Nutrición Hospitalaria* 2007; 22 (5): 545-51.
- Menéndez AM. Contenido de Zinc y Cobre en Fórmulas de Nutrición Parenteral: Relación con los requerimientos y con la evolución clínica y bioquímica de pacientes adultos críticos. Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires, 2009.
- Menéndez, AM. Guía de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Preparación de Mezclas de Uso Endovenoso. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. Editado por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS. Washington, Estados Unidos, 1997:1-17.
- Mertz W. Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements. *Biol Trace Element Res* 1998; 66: 185-91.
- Mirtallo JM. Aluminum Contamination of Parenteral Nutrition Fluids. *JPEN*, 2010, 34(3):346-347.
- Molero R, Acosta M. Planificación y organización de un servicio de farmacia, sección 1.1. En: *Farmacia Hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (edits.), Editorial Doyma, España, 2002:1-27.
- Montemerlo H. Identificación del paciente en riesgo nutricional. Cap. 4. En: Montemerlo H, Menéndez AM, Slobodianik N (eds.). *Nutrición Enteral y Parenteral*. Buenos Aires, Argentina: Abbott Laboratories Argentina SA; 1999: 77-83.
- Montemerlo HJ, Menéndez AM. Nutrición Enteral y Parenteral. Sección 4. Prevención de las Infecciones. En: Durlach R y Del Castillo M (eds). *Epidemiología y Control de Infecciones en el Hospital*. Buenos Aires, Argentina: EG Ediciones de la Guadalupe; 2006: 367-77.
- Montemerlo HJ, Menéndez AM. Nutrición Enteral y Parenteral. Sección 4. Prevención de las Infecciones. En: Durlach R y Del Castillo M (eds). *Epidemiología y Control de Infecciones en el Hospital*. Buenos Aires, Argentina: EG Ediciones de la Guadalupe; 2006: 367-77.
- Montemerlo HJ, Menéndez AM. Nutrición Enteral y Parenteral. Sección 4. Prevención de las Infecciones. En: Durlach R y Del Castillo M (eds). *Epidemiología y Control de Infecciones en el Hospital*. Buenos Aires, Argentina: EG Ediciones de la Guadalupe; 2006: 367-77.
- National Institute of Clinical Excellence. Nutrition Support in Adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition; 2006 (cited from: www.rcseng.ac.uk).
- Norma General Técnica Chilena N° 59 Manipulación de Medicamentos Estériles en Farmacias de Hospitales, 2001.
- Nutrición Parenteral. Preparación, estabilidad, incompatibilidades e interacciones. Módulo II. Cap. 8. En Curso Interdisciplinario de Nutrición Clínica-CINC. Bogotá, Colombia: Editado por Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral-FELANPE. 2da. Edición 2004: 163-182.
- Ortiz Leiba C, Jiménez Jiménez FJ, Garnacho Montero J. Nutrición Parenteral en el Paciente Crítico. En: Jiménez Torres V (eds). *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*. 4ta. Edición. Valencia, España: Convaser CEE; 1999:400-42.
- Peguero Monforte G. Alimentación parenteral en neonatología. Barcelona, España: Mosby-Doynma Libros; 1995:11-12.

- Pita Martín de Portela ML. En: Aplicación de la bioquímica a la evaluación del estado nutricional. Cap. IV. Pita Martín de Portela ML, Río ME y Slobodianik NH. Buenos Aires: López Libreros; 1997: 96-120.
- Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, Marriage BJ, Yascoff RW and Gramlich R. Trace Element Contamination of TPN. 2. Effect of storage duration and temperature. JPEN 1999; 23:228-232.
- Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, Marriage BJ, Yatscoff RW and Gramlich LM. Trace element contamination of Total Parenteral Nutrition. 1. Contribution of Component Solutions. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1999; 23 (4): 222-7.
- Poole RL., Kevin P, Pieroni, Shabnam Gaskari, Tessa K. Dixon, KT Park, and John A. Kerner, Jr, 2011 Aluminum in Pediatric Parenteral Nutrition Products: Measured Versus Labeled Content. J Pediatr Pharmacol Ther; 16 (2):92-7.
- Reglamento técnico para la terapia de Nutrición Parenteral. Portaria nº 272. Ministerio de Salud, Secretaria de Vigilância Sanitaria de Brasil. 8 de abril de 1998.
- Reglamento técnico para la terapia de Nutrición Parenteral. Portaria nº 272. Ministerio de Salud, Secretaria de Vigilância Sanitaria de Brasil. 8 de abril de 1998.
- Reglamento técnico para la terapia de Nutrición Parenteral. Portaria nº 272. Ministerio de Salud, Secretaria de Vigilância Sanitaria de Brasil. 8 de abril de 1998.
- Río de Gómez del Río ME, Slobodianik NH, Menéndez AM. Elementos de Apoyo Nutricional para farmacéuticos: Parte I. En: Programa de Educación y Actualización Farmacéutica- PROEF- Tercer Ciclo. Módulo 3. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001: 11-3.
- Sarabia MI. Aspectos farmacológicos de la Nutrición Parenteral. En: Programa de Educación y Actualización Farmacéutica- PROEF- Tercer Ciclo. Módulo 4. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001: 11-33.
- Shenkin A, Physiological function and deficiency states of vitamins. En: Basics in Clinical Nutrition, Lubos Sobotka. ESPEN. Prague, Czech Republic: House Galen; 2004: 99-105. Shenkin A. Physiological function and deficiency states of trace elements. En Basics in Clinical Nutrition, Lubos Sobotka. Ed. ESPEN. Prague, Czech Republic: House Galen, 2004; 94-98.
- Shenkin A. Trace elements and vitamins in parenteral and enteral nutrition. En: Basics in Clinical Nutrition. Sobotka L, Allison SP, Fürst P et al. Edited for European Society for Clinical Nutrition and Metabolism- ESPEN. 3rd. ed. Chap. 4.6. Prague, Czech Republic:House Galén; 2004: 169-74.
- Sitges Serra A. ¿Qué es desnutrición? Capítulo 2. En: Sitges Serra A. Alimentación Parenteral. Bases metabólicas y técnicas. Barcelona, España: Salvat Editores SA; 1986: 7-49.
- Sitges Serra A. Técnicas de soporte nutricional. Indicaciones de la alimentación parenteral. En: Alimentación parenteral: bases metabólicas y técnicas. Sitges Serra A (edt.). Cap. 5. Barcelona, España: Editorial Salvat 1986: 69-75.
- Sobotka L Allison SP, Stanga Z. Charper 4.5. Water and electrolytes during nutritional support. En: Basics in Clinical Nutrition. Sobotka, L et al (edts.). ESPEN. Prague, Czech Republic: House Galen; 2004:165-68.
- U.S. Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. Federal Register. 2000; 65 (17): 4103-11.
- Veal DF. Nutritional Support of the pediatric Patient. In: Nutritional Support Pharmacy Practice Review Course ASPEN/ASHP. Las Vegas, Nevada, USA: Aamerican Society of Parenteral and Enteral Nutrition; 1996: 37-45.
- Vecchiarelli C. Adelantos en Nutrición Enteral y Parenteral en Neonatología. Cap. 17. En Nutrición Enteral y Parenteral. Montemerlo H, Menéndez AM, Slobodianik N (edts.). Buenos Aires, Argentina: Ed. Abbott Laboratories Argentina SA; 1999: 181-98.
- Vlaardingerbroek H, Margriet AB Veldhorst MAB, Spronk S, van den Akker CHP, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants—early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr, 2012; 96: 255-268.

