

[r e v i s i ó n]

Estabilidad de los micro y macro nutrientes en la Nutrición Parenteral

P. Gomis Muñoz

Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Palabras clave

nutrición parenteral, mezclas ternarias, la degradación de vitaminas, proceso de peroxidación

>> RESUMEN

La nutrición parenteral es una mezcla compleja con más de 50 componentes distintos que pueden interactuar entre sí. Además hay otros factores como la luz, la temperatura, el oxígeno y el material plástico de las bolsas que también pueden modificar la estabilidad de algunos nutrientes. Los principales problemas de estabilidad y compatibilidad de las mezclas de nutrición parenteral son la precipitación calcio-fosfato, la estabilidad de las mezclas ternarias, la degradación de vitaminas y los procesos de peroxidación. En esta revisión se describen cada uno de estos problemas y la forma de evitarlos.

ben cada uno de estos problemas y la forma de evitarlos.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 153-163

Key words

parenteral nutrition, ternary mixtures, vitamins decay, peroxidation process

>> ABSTRACT

Parenteral nutrition is a complex mixture of more than 50 different components that may interact between them. Besides, there are other factors such as sunlight, temperature, oxygen, and the plastic material of the bags, which may also modify the stability of some nutrients. The main problems of stability and compatibility of the mixtures in parenteral nutrition are the calcium-phosphate precipitation, the stability of ternary mixtures, the vitamins decay, and the peroxidation processes. This review describes each one of these problems and the way to avoid them.

dation processes. This review describes each one of these problems and the way to avoid them.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 153-163

Correspondencia

P. Gomis Muñoz. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Avda de Andalucía, s/n. 28041 Madrid.
E-mail: pgomis.hdoc@salud.madrid.org

>> INTRODUCCIÓN

Las mezclas de nutrición parenteral (NP) pretenden aportar en una misma bolsa todos los requerimientos de macro y micronutrientes que el paciente necesita. Esto significa que en un mismo continente puede haber más de 50 compuestos químicos distintos interactuando: los distintos aminoácidos, la glucosa, los lípidos, que incluyen emulgentes y estabilizantes, los electrolitos, oligoelementos y vitaminas, y algunas veces se

añaden también fármacos. Además, existen otros factores que pueden modificar la estabilidad de la NP como son el tipo de continente, la presencia de oxígeno, la temperatura y la luz. Por ello, existe un alto potencial de interacciones químicas y físico-químicas que es necesario conocer para garantizar la seguridad de la NP.

La preparación de la NP está centralizada en los Servicios de Farmacia. El objetivo debe ser asegurar que las NP elaboradas sean estériles, esta-

TABLA I. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRECIPITACIÓN CALCIO-FOSFATO

Concentración de calcio y fosfato	A mayor concentración de calcio y fosfato, mayor precipitación.
pH de la solución	A mayor pH aumenta la forma dibásica de fosfato que es la mas propensa a precipitar.
Tipo de solución de aminoácidos	Cada tipo tiene diferente capacidad tampón.
Concentración de aminoácidos	Forman complejos con calcio y fosfato habiéndolos menos accesibles. Capacidad Tampón.
Concentración de glucosa	La glucosa tiene pH ácido y aumenta la viscosidad de la solución disminuyendo la movilidad de los iones.
Tipo de lípidos	Existe menos precipitación con lípidos a base de aceite de oliva que con LCT 100%.
Concentración de lípidos	Los lípidos disminuyen la precipitación posiblemente por secuestro de iones.
Aumento de la temperatura	Aumenta la disociación de las sales.
Orden de adición	Mayor precipitación si se adiciona primero el calcio y luego el fosfato.
Largo tiempo de almacenamiento y velocidad de infusión lenta	Mayor tiempo para la cristalización de la sal.
Fuente de calcio	El cloruro cálcico se disocia más que otros compuestos como el gluconato cálcico o glubionato cálcico.
Fuente de fosfato	Los fosfatos orgánicos precipitan menos, dentro de los inorgánicos, mejor fosfato monobásico que dibásico.
Presencia de otros iones	El magnesio puede disminuir la precipitación.

bles, sin partículas en suspensión ni altas concentraciones de peróxidos y que lleven las cantidades pautadas y estén correctamente rotuladas. Es importante que todas estas premisas se cumplan desde la elaboración hasta la administración. En esta revisión nos centraremos en los problemas de estabilidad y compatibilidad de los distintos macro y micronutrientes que componen una NP y que limitan a la hora de hacer una prescripción. Los principales problemas que nos encontramos son: la precipitación calcio-fosfato, la estabilidad de las mezclas ternarias, la degradación de vitaminas y los procesos de peroxidación.

>>PRECIPITACIÓN CALCIO-FOSFATO

La precipitación de fosfato cálcico ha sido siempre uno de los mayores problemas de compatibilidad de las mezclas de NP. En los años 90 se describieron varios casos de muerte y de distrés respiratorio debido a la infusión de mezclas de NP con precipitados de fosfato cálcico. Las autopsias de estos pacientes revelaron embolia pulmonar microvascular difusa, encontrándose precipitados de fosfato cálcico^{1,2}. Debido a la gra-

vedad de las consecuencias de una posible administración de estos precipitados la FDA recomienda el uso de filtros de 1,2 micras en la administración de la NP. Los precipitados de fosfato cálcico pueden formarse a las 24-48 horas de la preparación (precipitados cristalinos), aunque también pueden producirse inmediatamente después de la mezcla de calcio y fosfato (precipitados amorfos). Estos precipitados se pueden detectar visualmente en algunos casos, aunque en otros, es necesario iluminación especial o es imposible su detección. Los lípidos impiden totalmente su detección visual por el color lechoso que confieren a la NP.

Existen muchos factores que modifican la precipitación calcio-fósforo. Además de la cantidad calcio y fosfato presente en la NP, son variables a tener en cuenta el pH de la solución, la concentración y tipo de aminoácidos, la presencia y tipo de lípidos, el tipo de sal de calcio y fósforo utilizado, la temperatura, el tiempo de reposo y la velocidad de infusión (tabla I). El tipo de calcio y fosfato es determinante para poder aportar todos los requerimientos de estos iones sobre todo en pacientes pediátricos. Las fuentes orgánicas de

calcio y fosfato son menos proclives a precipitar ya que se disocian menos que las inorgánicas. La mayoría de los hospitales españoles utilizan fuentes de calcio orgánicas³. Sin embargo, en una encuesta realizada en el año 2009, sólo el 33% de los hospitales utilizaba fosfatos orgánicos de manera sistemática en las NP destinadas a pacientes adultos y aproximadamente un 55% lo hacía en NP pediátricas⁴. Existen diagramas que permiten conocer las cantidades máximas que se pueden utilizar de calcio y fosfato inorgánico según el pH y la concentración de aminoácidos. Sin embargo, algunos de ellos son bastantes antiguos y están realizados con fuentes de aminoácidos distintas a las actuales⁵⁻⁷. Según la composición de la NP y fundamentalmente el pH, las cantidades máximas de calcio y fosfato varían. Por ello es importante usar diagramas o ecuaciones que se hayan determinado estudiando mezclas de NP que utilicen las mismas fuentes de aminoácidos, lípidos, calcio y fosfato que en nuestros hospitales^{8,9}.

Con la utilización de fosfatos orgánicos se consigue aportar todos los requerimientos de calcio y fosfato a los pacientes, especialmente en Pediatría y Neonatología, incluso cuando existe una restricción de volumen. La fuente de fosfato orgánico disponible en España es el glicerofosfato sódico. El glicerofosfato es estable¹⁰ y seguro en NP¹¹⁻¹³. Varios estudios han mostrado que los límites de calcio y fosfato usando sales orgánicas de fósforo, son mucho mayores que las de los inorgánicos¹⁴⁻¹⁹, por lo que el riesgo de precipitación es significativamente menor. Por otra parte el contenido de aluminio, relacionado con disminución del desarrollo neurológico en niños con NP, es menor en el glicerofosfato sódico (< 100 mcg/L) que en el fosfato monosódico 1M (538 mcg/L) (datos procedentes del laboratorio Fresenius-Kabi).

Aunque los límites de precipitación del glicerofosfato sódico son mucho más elevados que los de las sales inorgánicas, cuando las concentraciones de aminoácidos son muy bajas, cosa poco habitual en la práctica clínica, pero posible en el inicio de la NP en neonatología, se podría producir precipitación. Basándonos en las publicaciones sobre la estabilidad de glicerofosfato en NP^{10,15,19,20}, en el documento de consenso de preparación de NP 2008²¹ se introdujeron unos límites para la utilización de glicerofosfato según la concentración de aminoácidos de la NP (tabla II).

TABLA II. MÁXIMO APORTE DE CALCIO Y FOSFATO ORGÁNICOS SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DE AMINOÁCIDOS DE LA NP

Concentración de aminoácidos	Máximo aporte de calcio y fosfato orgánico.
< 0,5%	Límites igual a los de los fosfatos inorgánicos.
0,5-1,25%	20 mmol/L (40mEq/L) de calcio y 25 mmol/L de fosfato.
1,25-2,5%	35 mmol/L (70mEq/L) de calcio y 30 mmol/L de fosfato.
>= 2,5%	56 mmol/L (112 mEq/L) de calcio y 48 mmol/L de fosfato.

Aunque se cumplan estas recomendaciones es necesario el uso de filtros porque aun es posible que se forme algún precipitado.

Aunque los valores de calcio y fosfato se mantengan por debajo de los valores máximos recomendados, es importante el uso de filtros en la administración, ya que algunos estudios han descrito disminución en la concentración de calcio después de la filtración incluso a las concentraciones diarias recomendadas de calcio y fosfato orgánico¹⁸. Podría ser que algunos estudios que solo utilizan el microscopio como método de detección de precipitados no estén detectando todos los precipitados existentes, por lo que los filtros nos confieren una seguridad añadida necesaria para evitar el paso de posibles precipitados. En España el uso de filtros en la administración, no está totalmente extendido. En la encuesta realizada en el 2009, sólo el 39% usaban filtros en pacientes adultos y un 72,5% en pacientes pediátricos²¹.

>> ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN LÍPIDICA

Las NP sin lípidos o mezclas binarias son soluciones acuosas de aminoácidos, glucosa, electrolitos, vitaminas y oligoelementos que como ya hemos visto pueden interactuar entre si. Sin embargo, cuando se añaden los lípidos, la mezcla resultante es una emulsión lipídica también llamada mezcla ternaria, "tres en uno" o "todo en uno" que contiene gotículas de grasa de tamaño similar al quilomicrón. Esta emulsión debe mantenerse estable hasta la administración al paciente. Las emulsiones lipídicas intravenosas están estabilizadas con fosfolípidos de huevo



Figura 1. Creming en una nutrición parenteral.

que suministran una barrera eléctrica y mecánica a las gotículas de grasa evitando que se unan entre sí. El tamaño de estas gotículas o micelas está entre 0,1 y 0,5 micras. En el proceso de desestabilización de una emulsión hay varias fases. Primero las gotículas lipídicas pueden agregarse (floculación) y por la diferencia de densidad subir a la superficie formándose el llamado "creaming" o crema. Tanto el proceso de agregación o floculación como el de "creaming" son reversibles por agitación y es normal que las NP utilizadas en la práctica clínica tengan un "creaming" de unos milímetros. En la figura I se puede ver una mezcla de NP con una gran acumulación de gotículas lipídicas en la parte superior (creming). En casos como este habría que estudiar la estabilidad de dicha mezcla antes de administrarla al paciente por si hubiera aumentando el tamaño de las micelas. Si las gotículas lipídicas se unen entre sí aumentando su tamaño, se produce un proceso de coalescencia, ya irreversible y que con el tiempo llegaría a una separación de fases completa. Es importante que este proceso de coalescencia no se produzca ya que podría dar lugar a gotículas lipídicas de gran tamaño que podrían obstruir capilares. Se han encontrado microembolismos, fundamentalmente pulmonares, en autopsias de pacientes que recibieron NP con lípidos antes de su muerte²²⁻²⁴. Por ello, y basados en estudios en animales se ha determinado el límite de 5 ó 6 micras para el diámetro de las micelas. Si el porcentaje de este tipo de gotículas

excede el 0,05%, la NP no se considera apta para su administración IV a pacientes. Los procesos de coalescencia no siempre se pueden detectar a simple vista, por lo que, por una parte, hay que asegurar en la medida de lo posible la estabilidad de la mezcla y por otra, utilizar sistemas, como los filtros en la administración, que eviten el paso de gotículas de mayor tamaño. Los filtros para la administración de mezclas ternarias deben de ser de 1,2 micras, ya que los de 0,22 micras no dejarían pasar las gotículas lipídicas. El uso de mezclas ternarias está bastante extendido en nuestro país, aproximadamente un 94% de los hospitales las usan en adultos, y un 66% en pediatría⁴. Estas mezclas aportan una serie de ventajas frente a las binarias: necesitan menor manipulación, tanto en la preparación como en la administración, suponen menor gasto de material fungible y de personal, sólo precisan una bomba de administración, tienen menor crecimiento bacteriano que las emulsiones lipídicas solas y la osmolaridad final es menor en mezclas ternarias que binarias, lo que es importante si se utiliza una vía periférica. Las mezclas binarias por su parte tienen mayor estabilidad, posibilitan la utilización de filtros esterilizantes de 0,22 micras y se pueden inspeccionar visualmente para detectar precipitados. Sin embargo, muchas veces, se utilizan mezclas binarias y se aportan los lípidos en Y por la misma vía, pudiéndose también producir procesos de desestabilización en el catéter.

Son muchos los factores que influyen en la estabilidad de la emulsión lipídica: pH de la solución, concentración y tipo de aminoácidos y lípidos, concentración de glucosa y electrolitos, temperatura, fuente de fosfato, adición de agua, orden de adición (tabla III). La concentración de aminoácidos es determinante para que una mezcla sea estable. Concentraciones bajas de aminoácidos predisponen a la desestabilización de la emulsión. El tipo de lípidos también influye, siendo menos estable las mezclas con emulsiones lipídicas de triglicéridos de cadena larga 100%, que las que tienen triglicéridos de cadena media o aceite de oliva²⁵. Aunque existen muchas publicaciones estudiando la estabilidad de mezclas ternarias²⁶⁻²⁹, cada una analiza la estabilidad de una o varias NP con una composición y un tipo de aminoácidos y lípidos determinados, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a todas las NP. Además la estabilidad varía no solo con la composición de la NP si no

TABLA III. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN LIPÍDICA	
pH de la solución	La disminución del pH reduce la estabilidad de la emulsión.
Concentración de aminoácidos	Estabilizan la emulsión lipídica por su capacidad tampón, por la formación de complejos con cationes divalentes y por dificultar la unión de las góticulas lipídicas.
Tipo de solución de aminoácidos	Cada tipo tiene diferente capacidad tampón cada tipo de aminoácido interactúa de forma distinta con la estabilidad de la emulsión.
Concentración de glucosa	Por su carácter ácido puede romper la emulsión si se mezcla directamente con lípidos, sin embargo en presencia de aminoácidos aumentan la viscosidad y disminuyen la movilidad de las partículas.
Concentración de electrolitos	Los cationes con mayor carga, trivalentes (hierro) y divalentes (calcio y magnesio) pueden actuar de puente entre glóbulos de grasa facilitando su unión.
Tipo de lípidos	LCT 100% son menos estables que el resto de lípidos en el mercado.
Concentración de lípidos	Concentraciones muy pequeñas de lípidos en mezclas ternarias también pueden desestabilizar la emulsión.
Aumento de la temperatura	Temperaturas extremas pueden disminuir la estabilidad.
Fuente de fosfato	Los fosfatos orgánicos mejoran la estabilidad de la emulsión al formar complejos con calcio.
Agua	El agua añadida a la NP disminuye la estabilidad de la emulsión.

con la forma de prepararlas. El orden de adición influye en gran medida en la estabilidad de la emulsión, por lo que, para que unos resultados sean reproducibles, la preparación de la NP ha de realizarse exactamente en las mismas condiciones (orden de adición, agitación en la preparación..., etc.). Para asegurar la estabilidad de la emulsión se recomienda mezclar primero aminoácidos y glucosa antes que los lípidos (no mezclar directamente glucosa y lípidos, sin la presencia de aminoácidos para evitar desestabilización de la emulsión) y no añadir nunca electrolitos directamente a la emulsión lipídica²¹. Además, no hay que olvidar que las NP hay que almacenarlas en refrigeración, y que hay que controlar la temperatura ambiente durante el transporte y la administración³⁰. La concentración de aminoácidos es un factor determinante en la estabilidad de la emulsión, así como la de los lípidos. No existe información de cómo predecir de forma exacta la estabilidad de una emulsión, por lo que generalmente nos guiamos por recomendaciones sobre los rangos o valores máximos que podemos usar en una mezcla ternaria. En la tabla IV resumimos algunas de ellas¹⁰. Al no poder predecir de forma exacta, ni estudiar la estabilidad de todas las mezclas es recomendable el uso de filtros de 1,2 micras durante la administración de la NP ternaria.

TABLA IV. VALORES CONSIDERADOS SEGUROS EN UNA MEZCLA TERNARIA

- Aminoácidos: 2-5%.
- Glucosa: 5-35%.
- Lípidos: 1,5-5%.
- Sodio: < 180 mEq/L.
- Potasio: < 100 mEq/L.
- Magnesio: < 15 mEq/L.
- Calcio (mEq/L) + Fosfato (mmol/L) <= 30 mEq/L.
- Cloro: < 180 mEq/L.
- Acetato: < 85 mEq/L (no incluye acetato de las soluciones de aminoácidos).

>>DEGRADACIÓN DE VITAMINAS

Existen varios factores que pueden afectar la estabilidad de las vitaminas como son la luz, la presencia de oxígeno o la presencia de lípidos. Además, en ocasiones, algunas vitaminas pueden interactuar con oligoelementos, conservantes o con el material de las bolsas. Hace unas décadas aparecieron bastantes estudios sobre la degradación de vitaminas y sobre las interacciones vitaminas-oligoelementos. La interacción

más importante era la oxidación de la vitamina C catalizada por el cobre, pero también se describían la reducción de la tiamina causada por el metabisulfito sódico, usado como agente antioxidante en soluciones de aminoácidos³¹, la degradación de ácido fólico, vitamina A, C y riboflavina en presencia de la luz³² y la disminución de vitaminas A,D,E,C y ácido fólico en NP sin lípidos en bolsas de PVC^{33,34}, etc. A raíz de estos estudios se recomendó la administración de vitaminas y oligoelementos en días alternos³⁴, la protección de la luz de las bolsas y la adición de dichos micronutrientes a la NP en el momento de la administración.

Con el paso del tiempo muchas de las condiciones en las que se realizaron estos estudios han cambiado. Por una parte, ya ninguna de las soluciones de aminoácidos contiene metabisulfito como antioxidante, por lo que esta interacción ha desaparecido. Además, existen bolsas multicapa que evitan el paso del oxígeno al interior de la bolsa, y que minimizan la oxidación de vitaminas, fundamentalmente la vitamina C y su interacción con el cobre. Como se muestra en una encuesta realizada el 2009²¹ el uso de bolsas multicapa y de sobrebolsas de fotoprotección y son una práctica totalmente extendida en nuestro país (tabla V). Recientemente hicimos una revisión de todos los artículos publicados sobre estabilidad de vitaminas en la última década y analizamos los datos de estabilidad que existen sobre cada vitamina³⁵.

Respecto a la vitamina C, la principal causa de degradación es la oxidación producida por el aire residual en la bolsa y por la permeabilidad de la bolsa al oxígeno. Las bolsas multicapa impiden el paso del oxígeno a través de la bolsa y evitan casi completamente esta degradación³⁶⁻⁴⁰. Es también de suma importancia no dejar aire en la bolsa en el proceso de preparación. La presencia de oligoelementos, especialmente el cobre, aumenta la degradación de la vitamina C cuando se utilizan

bolsas EVA pero no con bolsas multicapa. Esta interacción cobre-vitamina C fue el origen de que se añadieran los oligoelementos y vitaminas en días alternos en la NP, por lo que una vez superada, el único sentido que puede tener es disminuir los costes de la NP. Sin embargo, si este es el caso, hay que valorar previamente la situación del paciente para evitar deficiencias. El tipo de solución de aminoácidos también afecta a la estabilidad del ácido ascórbico no sólo por su contenido en cisteína (quelante de iones cobre) sino también por su poder reductor, que amortigua el efecto del oxígeno residual. La mayoría de los estudios publicados que usan oligoelementos, bolsas multicapa, fotoprotección y mezclas ternarias, encuentran una degradación menor al 20% durante 2-6 días en refrigeración más un día a temperatura ambiente³⁶⁻⁴⁰.

Otra vitamina sobre la que se ha publicado mucho es la vitamina A, sin embargo, existen muchas discrepancias entre los distintos estudios. Todos coinciden en que la degradación es menor con fotoprotección y mezclas ternarias, pero la cuantía de esta degradación es muy variable. Hay autores que describen una degradación de retinol muy importante a las 24 horas en NP binarias tanto con fotoprotección como sin ella^{36,41-44}, sin embargo otros dicen que es estable tanto en multicapa^{40,45,46} como en unicapa^{34,45,46}. Para algunos existe una mayor degradación con bolsas multicapa que con unicapa^{45,46}.

La vitamina A o retinol se degrada rápidamente por la acción directa de la luz solar y radiaciones UV intensas, por lo que es importante la fotoprotección. Los lípidos protegen parcialmente de la fotodegradación.

Se ha publicado repetidamente que la vitamina A se adsorbe a la superficie de las bolsas, sin embargo, la mayoría de los estudios recientes no encuentran adsorción al material plástico de las bolsas de NP ni a los sistemas de administración. Es posible que esta adsorción se produzca más en bolsas y/o sistemas de PVC.

El tipo de compuesto químico también influye en la cuantía de la adsorción, así por ejemplo el retinol palmitato se adsorbe menos a sistemas de infusión y jeringas que la forma alcohólica de la vitamina A (retinol). La adsorción del retinol al material plástico depende la velocidad de infusión, la superficie de contacto y la temperatura.

TABLA V. ENCUESTA 2009 (ENTRE PARÉNTESIS NÚMERO DE HOSPITALES QUE RESPONDIERON)

	Adultos	Pediatría
Bolsas multicapa	79,6% (93)	82% (83)
Sobrebolsa de fotoprotección	71% (96)	71% (96)
Ambas	57% (93)	58% (83)

Cuanto menor es la superficie de contacto en la bolsa de NP y mayor la velocidad de infusión de la mezcla de NP, menor su adsorción al material plástico de bolsas y sistemas de administración.

Guidetti y cols. describen distintos niveles de degradación según el tipo de multivitamínico y el tipo de lípidos utilizados que variaban entre 10 y el 40% a las 24 horas a temperatura ambiente en frascos de vidrio⁴⁷.

Vázquez y cols. publicaron en 2009 una degradación menor del 10% en nutriciones parenterales binarias a 48h a temperatura ambiente⁴⁰ en bolsas multicapa.

Es importante resaltar que Allwood y col no encontraron diferencias en la estabilidad de la vitamina A adicionándola 5 días antes de la infusión o justo antes de la misma⁴⁶, por lo que podría pensarse que a pesar de las discrepancias que puedan existir en cuanto a su estabilidad, ésta no variaría significativamente en función del momento de aditivación a la mezcla de NP.

La vitamina E es una vitamina más estable que las anteriores. La mayoría de los estudios encuentran a la vitamina E estable tanto en bolsas EVA como multicapa de 3-20 días^{36,40,41,45-47}, aunque algunos autores describen un comportamiento diferente con bolsas multicapa que con unicapa⁴⁴. Se ha descrito también una mayor estabilidad de la vitamina E en mezclas ternarias, con fotoprotección y refrigeración y un comportamiento distinto según el tipo de lípidos y la solución multivitamínica utilizada⁴⁷.

Respecto a la riboflavina o vitamina B2 su degradación es importante en presencia de la luz pero en bolsas con fotoprotección es bastante estable^{36,46,48,49}. Su fotodegradación es parcialmente inhibida también por la presencia de lípidos^{46,48,49}. La riboflavina en NP fotoprottegida, en mezclas ternaria y con bolsas multicapa es estable de 2-7 días³⁶.

La inestabilidad de tiamina descrita en estudios anteriores era debida a la presencia de bisulfitos, utilizados como conservantes en las soluciones de aminoácidos. Actualmente ninguna de las soluciones de aminoácidos comercializadas en el mercado español contiene bisulfitos. La tiamina es estable en NP cuando se utilizan soluciones de aminoácidos sin bisulfitos y esta estabilidad

aumenta con el uso de bolsas multicapa^{45,46,50,51}. Se ha descrito su estabilidad de 2 a 28 días⁵¹.

Se ha descrito también la estabilidad de la piridoxina o vitamina B6 con fotoprotección^{46,48}. El ácido fólico con protección de la luz se ha encontrado estable de 2-7 días^{36,46,49}. La cianocobalamina o B12 se ha descrito estable 3-7 días^{36,49}. Otras vitaminas como la niacina, biotina o ácido pantoténico también se han encontrado estables en bolsas multicapa⁴⁰.

Como ya se ha comentado, la adición de vitaminas y oligoelementos a días alternos tuvo su origen en la interacción cobre-vitamina C. Una vez solventada con el uso de bolsas multicapa deberían incluirse rutinariamente vitaminas y oligoelementos en las bolsas de NP. Sin embargo, según una encuesta realizada en el 2009, más de un 20% de los hospitales administran, sin valorar previamente la situación del paciente, vitaminas y oligoelementos cada dos días de forma alterna⁵². Basándonos en los estudios realizados hasta la fecha, parece razonable administrar conjuntamente vitaminas y oligoelementos y preparar la NP, si es necesario, con anterioridad a su administración cuando se utilizan mezclas ternarias, bolsas multicapa, soluciones de aminoácidos sin bisulfitos y fotoprotección.

>> PROCESOS DE PEROXIDACIÓN

El tema de la generación de radicales libres y su relación con la evolución clínica de los pacientes esta siendo objeto recientemente de numerosos estudios, ya que se ha visto que la NP puede ser un vehículo de estos radicales con efecto dañino en el organismo. Ya en 1995 Neuzil y cols.⁵³ describieron un aumento de hidroperóxidos de hasta 5 veces en emulsiones de triglicéridos de cadena larga cuando se mantenían a temperatura ambiente en jeringa, y de mas de siete veces al simular su administración. Cuando se reproducían las condiciones de fototerapia habitual en pacientes de neonatología la cantidad de peróxidos se triplicaba tanto en jeringas como en la administración. En recién nacidos de bajo peso se ha relacionado aumento de marcadores sanguíneos de peroxidación con evolución desfavorable⁵⁴. También se han descrito mayores niveles de marcadores de peroxidación en niños que recibían NP cuando se comparaban con los que no la recibían⁵⁵. La fotoprotección de las NP disminuye

considerablemente la generación de peróxidos⁵⁶, pero es fundamental la fotoprotección no solo de la bolsa de NP si no también del sistema de administración⁵⁷. Recientemente se ha relacionado la protección de las NP de la luz, tanto de las bolsas como de los sistemas de administración, con menor incidencia de enfermedad pulmonar^{58,59}. Sin embargo parece que la fotoprotección de la bolsa solo, sin fotoproteger el sistema de administración, no es suficiente para disminuir la incidencia de broncodisplasia o muerte en neonatos⁶⁰. Se ha encontrado relación entre la fotoprotección de la bolsa y el sistema con menores niveles de glucosa y colesterol en sangre en prematuros⁶² y con una mejor tolerancia a la nutrición enteral, lo que indica una mejor evolución del paciente⁶¹. El contenido de peróxidos de las emulsiones lipídicas depende del tipo de lípidos, contenido de vitamina E y del tiempo desde la fabricación⁴⁷. La peroxidación lipídica es proporcional al contenido de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de la emulsión lipídica y inversamente proporcional al contenido la relación alfa-tocoferol/AGPI⁶³. La presencia de oligoelementos en al NP aumenta la formación de peróxidos, así como la ausencia de fotoprotección⁶⁴. La introducción de oxígeno al interior de la bolsa es también un elemento determinante para la generación de peróxidos. Las NP preparadas en bolsas multicapa, que impiden el paso de oxígeno a través del material plástico, presentan menor contenido de hidroperóxidos⁶⁵. Se ha descrito una menor formación de hidroperóxidos al añadir las soluciones multivitamínicas a las emulsiones lipídicas en las mezclas ternarias⁶⁶.

Por tanto, para minimizar la formación de peróxidos es necesario evitar en la medida de lo posible el contacto con el aire en la preparación de la NP, almacenarlas a 2-8°C y protegidas de la luz, proteger la bolsa y el sistema durante la administración especialmente en neonatología, utilizar bolsas multicapa y emulsiones lipídicas con bajo contenido en AGPI y administrar las vitaminas junto a los lípidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Food and Drug Administration. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1427-8.
2. Knowles JB et al. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN* 1989; 13 (2): 209-213.
3. Esteban MJ, Vicario MJ, Lucena A, Moyano N, Gomis P, De Juana P. Prescripción y elaboración de nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Farmacia Hospitalaria* 2006; 30 (1): 6-11.

>> CONSIDERACIONES FINALES

La estabilidad de los macronutrientes y micronutrientes es un objetivo primordial en la preparación de la NP. Como ya hemos comentado, los mayores problemas son la precipitación de productos como el fosfato cálcico, la desestabilización de la emulsión lipídica, la degradación de vitaminas y la peroxidación. Para evitarlos es necesario que las concentraciones de los distintos componentes estén dentro de los rangos recomendados, usar bolsas que impidan el paso del oxígeno (bolsas multicapa) y sobrebolsas fotoprotectoras. También es fundamental seguir un normativa de trabajo que incluya, además de la técnica aséptica, el orden de adición de los componentes y la minimización del oxígeno residual en las bolsas.

Las NP deben almacenarse siempre en refrigeración y evitar temperaturas altas en el transporte. En la administración se recomienda usar filtros de 1,2 micras en mezclas ternarias y de 0,22 micras en mezclas binarias para evitar el paso de partículas, precipitados y góticulas lipídicas de mayor tamaño. Para evitar la peroxidación hay que fotoproteger también los sistemas de administración fundamentalmente en neonatología.

Si se cumplen todas las recomendaciones las NP son suficientemente estables para poderse infundir con seguridad al paciente y aportar los nutrientes que necesita. Aunque como hemos visto existen límites en las cantidades de macro y micro nutrientes que se pueden introducir en una bolsa de NP, la mayoría de las veces es posible incluir todos los requerimientos del paciente. Esto junto con la posibilidad de preparar la NP con días de antelación facilita el manejo especialmente en pacientes con NP domiciliaria.

Además, en todo este proceso no podemos olvidar la importancia de las comisiones de nutrición para asegurar que la administración de la NP se realiza adecuadamente.

4. Fernández A, Izquierdo E, Gomis P, Moreno JM, Valero MA, León-Sanz M. Utilización de micronutrientes en nutrición parenteral en España. *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25 (2): 30.
5. Poole RL, Rupp CA, Kerner JA. Calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1983; 7: 358-360.
6. Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, Meade G, Craft T.,Nichols K. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 608-611.
7. MacMohon P, Mayne PD, Blair M, Pope I, Zovar IZ. Calcium and phosphorus solubility in neonatal intravenous feeding solutions. *Archiver of Disease in Childhood* 1990; 65: 352-354.
8. Chaieb SD, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *EJHP Science* 2006; 12: 35-40.
9. Wong JC, McDougal AR, Tofan M, Aulakh J, Pineault M, Chessex P. Doubling calcium and phosphate concentrations in neonatal parenteral nutrition solutions using monobasic potassium phosphate. *Journal of the American College of Nutrition* 2006; 25 (1): 70-77.
10. Ronchera CL, Jiménez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr* 1995; 14: 373-380.
11. Draper HH, Yuen DE, Whyte RK Calcium glycerophosphate as a source of calcium and phosphorus in total parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 176-180.
12. Hanning RM, Atkinson SA, Whyte RK. Efficacy of calcium glycerophosphate vs conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low birth weight infants: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 903-908.
13. Costello I, Powell C, Williams AF Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. *Arch Dis Child* 1995; 73: F44-F45.
14. Hanning RM, Mitchell MK, Atkinson SA In vitro solubility of calcium glycerophosphate versus conventional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989; 9: 67-72.
15. Raupp P, Kries RV, Pfahl HG, Manz F. Glycero-vs-Glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: Evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 469-473.
16. Prinzivalli M, Ceccerelli S. Sodium d-fructose-1,6-diphosphate vs sodium monohydrogen phosphate in total parenteral nutrition: A comparative in vitro assessment of calcium/phosphate compatibility. *J Parent Ent Nutr* 1999; 23: 326-332.
17. Madrile M, Salinas S, Raviolo R, Solá N. Libro de resúmenes de trabajos libres. IX Congreso Argentino y I Congreso del Cono Sur. Buenos Aires 17-19 Mayo 1999.
18. Chaieb D S, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Effect of the intravenous lipid emulsions on the availability of calcium when using organic phosphate in TPN admixtures. *Pharm Res* 2008; 25 (11): 2545-54.
19. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R et al. Recommendations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2005; 19 (1): 30-55.
20. Mandrile M. Estabilidad y compatibilidad de sales de calcio y fósforo en soluciones de aminoácidos destinadas a mezclas de nutrición parenteral. Tesis doctoral Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Farmacia. Argentina. Abril 2004.
21. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. grupo de nutrición de la SENPE Y SEFH. *Farm Hosp* 2009; 33 (Nº Extraordinario 1): 81-107.
22. Le Veen HH, Giordano P, Spetzer J. The mechanism of removal of intravenously injected fat. Its relationship to toxicity. *Arch Surg* 1961; 83: 311-21.
23. Hulman G. Pathogenesis of non-traumatic fat embolism. *Lancet* 1988; i: 1366-67.
24. Hulman G, Pearson HJ, Fraser I, Bell PRF. Agglutination of intralipid by sera of acutely ill patients. *Lancet* 1982; ii: 1426-27.
25. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Nehne J, Niemann W, Bistrrian BR. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr* 2001; 20 (2): 151-157.
26. Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, Klutsch K, Bistrrian BR, Niemann W. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young. *Clin Nutr* 2003; 22 (5): 489-495.
27. Skouroliakou M, Matthaiou C, Chiou A, Panagiotakos D, Gounaris A, Nunn T et al. Physicochemical stability of parenteral nutrition supplied as all-in-one for neonates. *JPEN* 2008; 32 (2): 201-209.
28. Driscoll DF, Silvestri AP, Nehne J, Klutsch K, Bistrrian BR, Niemann W. Physicochemical stability of highly concentrated total nutrient admixtures for fluid-restricted patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63 (1): 79-85.

29. Rey JB, Faure C, Brion F. Stability of all-in-one standard formulae for paediatric parenteral nutrition. *PDA J Pharm Sci Technol* 2005; 59 (3): 206-220.
30. Lee MD, Yoon JE, Kim SI, Kim IC. Stability of total nutrient admixtures in reference to ambient temperatures. *Nutrition* 2003; 19 (10): 886-890.
31. Smith JL, Canham JE, Wells PA. Effect of phototherapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamins stability in total parenteral nutrition admixtures. *JPEN* 1988; 12: 394-402.
32. Gillis J, Jones G, Pencharz P. Delivery of vitamins A, D, and E in total parenteral nutrition solutions. *JPEN* 1983; 7: 11-14.
33. Nordfjeld K, Pedersen JL, Rasmussen M, Jensen VG. Storage of mixtures for total parenteral nutrition III. Stability of vitamins in TPN mixtures. *Journal Of Clinical and Hospital Pharmacy* 1984; 9: 293-301.
34. Dahl GB, Jeppsson RI, Tengborn HJ. Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag. *Journal Of Clinical and Hospital Pharmacy* 1986; 11: 271-279.
35. Such A, Sánchez C, Gomis P, Herreros de tejada A. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2009; 24: 1-9.
36. Gomis P, Miguélez S, Navarro JA, Estenoz J, Alegre E, Moreno JM, Zannuy MA, León-Sanz M. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral: comparación de bolsas multicapa frente a unicapa. *Nutr Hosp* 1996; 11: 259-264.
37. Bara B, Serna J, García L, López C, Arroyo C, Cardona D, Bonal J. Estudio de la estabilidad de la vitamina C en presencia de cobre, en mezclas de nutrición parenteral en bolsas multicapa. *Nutr Hosp* 1995; 10 (suppl. 1): 41(S).
38. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, Sierro C, Genton L, Kyle UG, Pichard C. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *J Parent Ent Nutr* 2002; 26 (5): 310-6.
39. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Richard C. Assessment of Ascorbic Acid Stability in Different Multilayered Parenteral Nutrition Bags: Critical Influence of the Bag Wall Material. *J Parent Ent Nutr* 2005; 29 (2): 125-30.
40. Vázquez R, Hoang MDL, Martin J et al. Simultaneous quantification of water-soluble and fat-soluble vitamins in parenteral nutrition admixtures by HPLC-UV-MS/MS. Vazquez R, Hoang MDL, Martin J et al. *European Journal of Hospital Pharmacy Science* 2009; 15 (2): 28-35.
41. Billion Rey F, Guillaumont M, Frederich A, Aulanger G. Stability of fat-soluble vitamin A (retinol palmitate), E (tocopherol acetate) and K1 (phyloquinone) in total parenteral nutrition at home. *JPEN* 1993; 17: 56-60.
42. Wighton E, Cosslett AG. The Effect of Light and Temperatura on Parenteral Lipid Emulsions and Vitamin Stability. The 25th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Póster. Sept-2003.
43. Haas C, Genzel-Boroviczény O, Koletzko B. Losses of vitamin A and E in parenteral nutrition suitable for premature infants. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 906-12.
44. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr* 2000; 19 (5): 339-42.
45. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, Sierro C, Genton L, Kyle UG, Pichard C. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *JPEN* 2002; 26 (5): 310-6.
46. Martens HJM. Stability of vitamins in TPN. *Clinical Nutrition* 1988; 7 (suppl. 1): 74.
47. Guidetti M, Sforzini A, Bersani G, Corsini C, Grossi G, Zolezzi C, Fasano C, Pironi L. Vitamin A and vitamin E isoforms stability and peroxidation potencial of all-in-one admixtures for parenteral nutrition. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78 (3): 156-166.
48. Montero CG, Vílchez T, Atienza M. Estabilidad de riboflavina y piridoxina en nutrición parenteral. *Revista SEFH* 1990; 1: 25-8.
49. Almodóvar MJ, Hernández MV, León-Sanz M, Ortuño B, Estenoz J, Negro E et al. Estabilidad del ácido fólico y vitamina B12 en NPT. *Nutr Hosp* 1991; 6 (4): 249-253.
50. Montero CG, Vílchez T, Cantabrana F, Atienza M. Stability of thiamine in parenteral nutrition fluids. *J Clin Nutr Gastroenterology* 1990; 5 (2): 89-93.
51. Kearney MCJ, Allwood MC, Neale T, Hardy G. The stability of thiamine in total parenteral nutrition mixtures stored in EVA and in multi-layered bags. *Clin Nutr* 1995; 14: 295-301.
52. Fernández A, Izquierdo E, Gomis P, Moreno JM, Valero MA, León-Sanz M. Utilización de micronutrientes en nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Nutrición Hospitalaria*. En prensa.
53. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr* 1995; 126 (5 Pt 1): 785-790.

54. Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, Winterbourn CC, Graham P, Sanderson KJ et al. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in the very low birthweight infant. *Acta Paediatr* 1996; 85 (9): 1116-1122.
55. Basu R, Muller DP, Papp E, Merryweather I, Eaton S, Klein N, et al. Free radical formation in infants: the effect of critical illness, parenteral nutrition, and enteral feeding. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (7): 1091-1095.
56. Picaud JC, Steghens JP, Auxenfans C, Barbieux A, Laborie S, Claris O. Lipid peroxidation assessment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants: a pilot study. *Acta Paediatr* 2004; 93 (2): 241-245.
57. Laborie S, Lavoie JC, Pineault M, Chessex P. Protecting solutions of parenteral nutrition from peroxidation. *JPEN* 1999; 23 (2): 104-108.
58. Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, Nasef N, Hammad TA, Aly H. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 (3): 363-369.
59. Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie JC. In preterm neonates, is the risk of developing bronchopulmonary dysplasia influenced by the failure to protect total parenteral nutrition from exposure to ambient light? *J Pediatr* 2007; 151 (2): 213-214.
60. Sherlock R, Chessex P. Shielding parenteral nutrition from light: does the available evidence support a randomized, controlled trial? *Pediatrics* 2009; 123 (6): 1529-1533.
61. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Gow A, Lavoie J, Chessex P. Photoprotection of Parenteral Nutrition Enhances Advancement of Minimal Enteral Nutrition in Preterm Infants. *Seminars in Perinatology* 2006; 30 (3): 139-145.
62. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Gow A, Lavoie J, Chessex P. Impact of shielding parenteral nutrition from light on routine monitoring of blood glucose and triglyceride levels in preterm neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94 (2): F111-5. Epub 2008 Jul 23.
63. Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, Fasano MC, Paganelli F, Merli C et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition* 2003; 19 (9): 784-788.
64. Steger PJ, Muhlebach SF. Lipid peroxidation of intravenous lipid emulsions and all-in-one admixtures in total parenteral nutrition bags: the influence of trace elements. *JPEN* 2000; 24 (1): 37-41.
65. Balet A, Cardona D, Jane S, Molins-Pujol AM, Sanchez Quesada JL, Gich I et al. Effects of multilayered bags vs ethyl-vinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28 (2): 85-91.
66. Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr* 2001; 90 (3): 242-249.