

Nutrición parenteral en neonatología y pediatría: estabilidad fisicoquímica, riesgos y precauciones. Revisión narrativa

Parenteral nutrition in neonatology and pediatrics: physicochemical stability, risks and precautions. Narrative review

Daisy Miranda Capetanópulos^a, Valeria De Toro^b

^aServicio de Farmacia, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bDepartamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 22 de abril de 2024; Aceptado: 21 de julio de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La estabilidad fisicoquímica de la nutrición parenteral representa un desafío en la población pediátrica/neonatal, debido a sus altos requerimientos nutricionales y menores volúmenes. En pediatría existe escasa literatura en relación a la estabilidad y seguridad para minimizar los riesgos de incompatibilidad/interacciones.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Existe variabilidad en el uso de rangos de estabilidad fisicoquímica, rol de los nutrientes, insumos y factores ambientales. En este artículo se realizó una revisión según los criterios SANRA, con el objetivo de hacer recomendaciones de estabilidad fisicoquímica según relevancia clínica y describir como los nutrientes, insumos y condiciones ambientales de las unidades clínicas pueden afectar la estabilidad de la mezcla

Resumen

La nutrición parenteral es una terapia de alto riesgo debido a algunos de sus componentes, y a la inclusión excepcional de fármacos. Puede contener más de 50 nutrientes, con diferentes características de osmolaridad, carga iónica y pH, lo que puede afectar su estabilidad fisicoquímica. Además se deben considerar las condiciones ambientales como la luz, temperatura y el oxígeno. Su prescripción y administración representa un desafío para el equipo de salud, especialmente en el ámbito pediátrico y neonatal, debido a factores como el estado de inmadurez metabólica y la mayor susceptibilidad a daño oxidativo. Este grupo también requiere de menores volúmenes con mayor concentración de nutrientes, lo cual complejiza su elaboración y riesgos de incompatibilidad/interacciones. El objetivo de este estudio es realizar una revisión bajo los criterios de *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA)*, para hacer recomendaciones de estabilidad fisicoquímica según relevancia clínica. Se describe como las condiciones ambientales e insumos pueden afectar la estabilidad de la

Palabras clave:

Estabilidad
Fisicoquímica;
Nutrición Parenteral;
Neonatos;
Pediatría;
Revisión Narrativa

mezcla, se entregan recomendaciones y valores para disminuir los riesgos de inestabilidad, que incluye aminoácidos, lípidos, cationes, aniones y diferentes sales de calcio y fósforo. Dada la variabilidad en la reproducción de la misma mezcla debido a las condiciones clínicas y los insumos, este campo constituye un área abierta a la investigación por la diversidad metodológica empleada en los reportes. Finalmente, las recomendaciones del ámbito pediátrico/neonatal son las más estrictas de la literatura, por lo que son válidas para adultos.

Abstract

Parenteral nutrition is a high-risk therapy due to some of its components and the exceptional inclusion of drugs. It can contain more than 50 nutrients, with different characteristics of osmolarity, ionic charge, and pH, which can affect its physicochemical stability. In addition, environmental conditions such as light, temperature, and oxygen must be considered. Their prescription and administration represent a challenge for the healthcare team, especially in the pediatric and neonatal setting, due to factors such as the state of metabolic immaturity and greater susceptibility to oxidative damage. This group also requires smaller volumes with higher concentrations of nutrients, which complicates its preparation and risks of incompatibility/interactions. The objective of this article is to review current concepts of parenteral nutrition according to the criteria of the *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA)*, to make recommendations on physicochemical stability according to clinical relevance. It describes how environmental conditions and inputs can affect the stability of the mixture and provides recommendations and values to reduce the risks of instability, including amino acids, lipids, cations, anions, and different calcium and phosphate salts. Given the variability in the reproduction of the same mixture due to clinical conditions and inputs, this subject constitutes an open area for research due to the methodological diversity used in the reports. Finally, the recommendations from the pediatric/neonatal sphere are the strictest in the literature, so they are valid for adults.

Keywords:

Physicochemical
Stability;
Parenteral Nutrition;
Neonates;
Pediatrics;
Narrative Review

Introducción

La prescripción y administración de nutrientes por vía endovenosa en la nutrición parenteral (NP), representa un desafío para el equipo de salud, a pesar del acceso a la información, especialmente en el ámbito pediátrico y neonatal. Los desafíos incluyen obtener una NP con nutrientes adecuados en cantidad y proporción en un volumen determinado, minimizar los riesgos de degradación, y prevenir interacciones e incompatibilidades entre los nutrientes. Además, se deben considerar las condiciones ambientales de las unidades clínicas que pueden favorecer la degradación a través de la temperatura, la luz y el oxígeno, como ocurre con el uso de fototerapia y cunas radiantes en unidades neonatales.

En la literatura se han reportado casos de inestabilidad fisicoquímica relacionada con la NP, sin repercusión clínica hasta daño e incluso muerte. Entre los fenómenos más descritos está la formación de precipitados de calcio-fosfato. Un reporte de la *Food and Drugs Administration* en EE.UU. en 1994, alertó sobre pacientes que desarrollaron distrés respiratorio y muerte¹, y la autopsia describió precipitados de calcio-fosfato en los alvéolos. Otras inestabilidades incluyen la separación de fases de la emulsión entre acuosa y

lipídica (coalescencia); degradación de lípidos y vitaminas; y formación de lipoperóxidos². Además, se han observado otros eventos sin repercusión clínica, relacionados a la degradación de los componentes como la oxidación de los aminoácidos (reacción de Maillard), fenómenos de absorción y desorción en nutrientes, fármacos en el contenedor y formación de CO₂. Es importante distinguir entre las interacciones que aumentan el riesgo y aquellas sin relevancia clínica³.

La NP es un medicamento de alto riesgo debido a algunos de sus componentes, y la inclusión excepcional de fármacos. Puede contener más de 50 nutrientes, con diferentes características de osmolaridad, carga iónica y pH, lo que puede afectar su estabilidad fisicoquímica (EFQ). Desde el punto de vista fisicoquímico, es una emulsión dinámica, estable solo por periodos cortos, compuesta por lípidos y componentes hidrosolubles, preparada en recetas magistrales estériles. Al ser administrada durante 24 horas a temperatura ambiente, está expuesta a la degradación de nutrientes y al riesgo microbiológico⁴.

En el ámbito pediátrico, especialmente en neonatología, es aún más complejo debido a factores como la inmadurez metabólica, la mayor susceptibilidad a daño oxidativo por lipoperoxidación, la menor capacidad antioxidante por inmadurez enzimática y la ca-

pacidad depleta de interconversión de aminoácidos. Además, los requerimientos se calculan por kilogramo al día, en comparación con los adultos que son por día, lo que aumenta el riesgo de exceder los rangos de estabilidad. Los pacientes pediátricos requieren también de volúmenes menores con una mayor concentración de nutrientes, administrados a bajas velocidades de infusión. Aún más complejo es el caso de los prematuros extremos, estos requerimientos exceden a lo permitido por la EFQ y no se puede extrapolar al aporte que recibirían por vía intrauterina. Este riesgo aumenta en el uso de una NP prolongada asociada a restricción del uso de la vía enteral. Al contrario, la prevalencia cada vez mayor de malnutrición por exceso en la población pediátrica, requiere de un cálculo de requerimientos por kilogramo al día, sin exceder los límites máximos diarios recomendados en adultos.

Para la elaboración de NP, se debe considerar las características propias de los nutrientes, realizar cálculos de las recomendaciones, identificar las interacciones e incompatibilidades, establecer puntos de cortes para los componentes que adicionen riesgo, y considerar las condiciones ambientales e insumos que favorezcan la estabilidad. En este artículo se realizó una revisión, según los criterios SANRA, con el objetivo de hacer recomendaciones según su relevancia clínica, y describir como los nutrientes, los insumos y las condiciones ambientales pueden afectar la EFQ. En esta revisión se excluyeron los componentes que no posean características nutricionales como los fármacos.

Componentes de la nutrición parenteral

Macronutrientes

Aminoácidos. Las formulaciones contienen alrededor de 20 tipos de aminoácidos esenciales, no esenciales y condicionalmente esenciales. Poseen un valor energético de 4 kcal/gr y su función principal es la síntesis de tejidos⁵. La composición de las formulaciones pediátricas se caracterizan por contener mayor cantidad de cisteína, tirosina y taurina, los cuales son aminoácidos limitantes o condicionalmente esenciales en los neonatos por la inmadurez renal y hepática⁶. Aún no se ha establecido el rango de edad para el uso de aminoácidos pediátricos versus las formulaciones de adulto, sin embargo algunas recomendaciones disponibles sugieren utilizarlos al menos hasta el año de edad⁵ lo que podría ser insuficiente en la edad pediátrica. Otros recomiendan hasta los 30 kg que cubriría el 80-90% de los pacientes pediátricos⁷ y posteriormente dependerá de los recursos de cada centro debido a su mayor costo.

En el contexto de EFQ, los aminoácidos son considerados un factor protector de la mezcla debido a su capacidad buffer, ya que estabilizan y disminuyen

las fluctuaciones de pH, independiente de la adición de nutrientes con pH extremos como la glucosa 50% (pH 2). Además los aminoácidos forman complejos con calcio y/o fosfato, disminuyendo así la interacción entre ellos y su precipitación⁸. Para otorgar estabilidad la mezcla debe tener concentraciones iguales o mayores al 2% peso/volumen (p/v)⁹ y máximo 5%¹⁰. Otros estudios en adultos mencionan valores > 2,5%¹¹ y 4%¹², por lo que se sugiere que al menos sea > 2%. Sin embargo, existen experiencias no publicadas que estos rangos podrían variar dependiendo de los insumos utilizados.

Lípidos. Las formulaciones pueden estar compuestas por uno o varios aceites en distintas proporciones, provenientes de la soya (LCT), ácidos grasos de cadena media (MCT), oliva (W-9) y de pescado (W-3). Su principal función es el aporte de ácidos grasos esenciales y el energético que puede variar entre 9-10 kcal/gr⁵.

Las formulaciones lipídicas de *primera generación* provienen de la soya (W-6), que contienen ácidos grasos de cadena larga insaturados y esenciales para el ser humano, sin embargo, poseen características inflamatorias; la *segunda generación* derivan del coco, que contiene ácidos grasos de cadena media, y de la oliva de cadena larga monoinsaturados (W-9), ambos son neutros del punto de vista inflamatorio y; finalmente los de *tercera generación* que provienen del pescado (W-3) y poseen características antiinflamatorias^{5,13-15}. Los fitoesteres provenientes de las formulaciones de soya, son derivados del colesterol que inhiben enzimas involucradas en la síntesis de éste y de los ácidos biliares. Estos compuestos se excretan por la bilis, por lo que se han asociado a daño hepático por NP y se encuentran en menor proporción en otras fuentes de lípidos y no están contenidas en las derivadas de pescado⁵.

Los lípidos endovenosos adoptan una carga negativa en su superficie, por sustancias adicionadas en su fabricación como emulgentes/detergentes. Esta característica otorga estabilidad transitoria, manteniéndolos en suspensión y evitando el fenómeno de agregación y coalescencia que se caracteriza por la separación de las fases y gotículas de lípidos de tamaño > 5 µm¹⁶. Actualmente, las presentaciones más recomendadas son las de mayor concentración (20% versus 10%), ya que en su formulación requieren menor contenido de fosfolípidos, que se relacionan con hipertrigliceridemia, y generación de partículas de aclaramiento lento⁵.

Se recomienda que la concentración de lípidos en la mezcla final sea entre 1-2% y máximo 5%¹⁰, para así favorecer la estabilidad y evitar la separación de fases^{10,12}. Rangos de concentración extremos pueden desestabilizar, ya que es una emulsión que tiene estabilidad transitoria en el tiempo. Poseen un pH básico ~6-8, pero éste no se traduce en el pH final de la solución, que es levemente ácida. Los factores que disminuyen la

estabilidad son las variaciones en el pH, el ascenso de la temperatura que favorece su oxidación y aumenta la cinética e interacción entre sus partículas, generando gotas de mayor tamaño^{16,17}.

A su vez, la adición de cationes de valencia +2 y +3 (zinc, magnesio y hierro), pueden disminuir la estabilidad al neutralizar la superficie de los lípidos (carga negativa) y favorecer su agregación. Al contrario los cationes y iones con valencia +1 (sodio, potasio y acetato) y -1, tienen menor riesgo de neutralizar los lípidos y no afectan la estabilidad de la micela. Finalmente, para la estabilidad de la emulsión lipídica el porcentaje de glóbulos de lípidos de tamaño > 5 µm debe ser < 0,05% p/v^{18,19} y de la mezcla final el porcentaje de partículas > 5 µm debe ser < 0,4%²⁰.

Hidratos de Carbono. Se utilizan exclusivamente soluciones de D-glucosa, que tiene valor calórico de 3,4 kcal/gr. Existen soluciones de concentraciones entre el 5-50%, pero las de mayor valor (30-50%) son las más utilizadas. Para otorgar estabilidad, la concentración de la mezcla final debe tener valores entre 5-35%¹⁰. A mayor concentración, el pH es más ácido (~2), sin embargo esto no se traduce en el pH final extremo de la mezcla debido a la capacidad tampón de los aminoácidos²¹. Es un nutriente con bajo potencial de interacción y su elaboración fuera de esos rangos (NP periférica), está asociada a una menor viscosidad en la mezcla²¹. Además tiene un valor elevado de osmolaridad, las glucosas al 20, 30 y 50% tienen osmolaridades de 1.110, 1.666 y 2.777 mOsmol/L, respectivamente.

Micronutrientes

Electrolitos. Existen diferentes soluciones de electrolitos (tabla 1), en general son estables en la mezcla, y se prescriben primordialmente por las recomendaciones por grupo etario y condición clínica, excepto las sales calcio-fosfato, una de las inestabilidades más descritas por su riesgo de precipitación.

Calcio. Existen dos tipos de sales, la orgánica gluconato de calcio 10% y la inorgánica cloruro de calcio 10%. Se recomienda la utilización de gluconato de calcio sobre cloruro de calcio, ya que este último presenta mayor potencial de disociación. En caso de contar solo con cloruro de calcio, se recomienda combinar con fuente orgánica de fósforo²².

Fósforo. Existen dos tipos de sales, la orgánica glicerofosfato de sodio 21,6% y las inorgánicas de mono y bifosfato de potasio 15%. En el caso de la sal orgánica puede combinarse con ambos tipos de aporte de calcio (gluconato y cloruro de calcio), sin embargo el mono y bifosfato de potasio debe utilizarse solo con la sal orgánica de calcio^{23,24}.

Magnesio. Se puede aportar como sulfato de magnesio. Esta sal actúa como factor protector, en relación a la formación de precipitados de calcio-fosfato, ya que forma complejos con fósforo²⁵. Su máxima concentración descrita es de 15-20 mEq/L (10), lo cual debe asociarse a los requerimientos diarios máximos en adulto que oscilan entre 8-24 mEq/día²⁶.

Sodio. Se puede aportar sodio como cloruro, acetato y glicerolfosfato, se deben sumar todos los apor-

Tabla 1. Presentaciones comerciales de electrolitos disponibles en Chile

Nutriente	Abreviación	Presentación	Gramos	Electrolito	mEq/mL	mmol/mL	mg/mL
Cloruro de Sodio 10%	NaCl	10 mL	1	Na ⁺	1,7	1,7	39,34
				Cl ⁻	1,7	1,7	60,66
Cloruro de Potasio 10%	KCl	10 mL	1	K ⁺	1,3	1,3	52,44
				Cl ⁻	1,3	1,3	47,56
Bifosfato o Monofosfato de Potasio 15%	KPO ₄	10 mL	1,5	K ⁺	1,1	1,1	43,1
				P	1,1	1,1	34
Zinc Sulfato Heptahidratado 0,88%	Zn	10 mL	0,088	Zn ⁺²	0,06	0,12	2
				SO ₄	0,06	0,12	2,94
Magnesio Sulfato 25%	Mg	5 mL	2,5	Mg ⁺²	2,03	4,06	24,6
				SO ₄	2,03	4,06	97,48
Gluconato de Calcio 10%	Ca	10 mL	1	Ca ⁺²	0,46	0,92	9
				Gluconato	0,46	0,92	43,52
Acetato de Sodio 30%	C ₂ H ₃ NaO ₂	10 mL	3	Na ⁺	2,2	2,2	50,7
				Acetato ⁻	2,2	2,2	130,21
Glicerofosfato de Sodio 21,6%	C ₃ H ₇ N ₂ O ₆ 5H ₂ O	20 mL		Na ⁺	2	2	46
				P	2	1	31

tes en relación a la estabilidad. Su máxima concentración descrita es de 154-180 mEq/L¹⁰, lo cual debe asociarse a los requerimientos diarios que son variables en esta población pediátrica/neonatal entre 1-7 mEq/kg/día²⁵.

Potasio. Se puede aportar como cloruro, acetato, monofosfato y bifosfato, se deben sumar todos los aportes en la mezcla final. Su máxima concentración descrita es de 80-100 mEq/L¹⁰, lo cual debe asociarse a los requerimientos diarios que son variables en esta población pediátrica/neonatal entre 1-3 mEq/kg/día²⁵.

Cloro. Se puede aportar como cloruro de sodio y potasio. Para disminuir el aporte de este ion en acidosis metabólica hiperclorémica, se utiliza acetato de sodio en vez de cloruro de sodio¹⁷. Su máxima concentración descrita es de 180 mEq/L¹⁰, según lo aportado por las sales de sodio y potasio de acuerdo a sus requerimientos diarios.

Acetato. El acetato de sodio, el más utilizado en nuestro medio es equimolar con el bicarbonato de sodio (1 mEq de bicarbonato es equivalente a 1 mEq de acetato) y se utiliza en reemplazo del bicarbonato de sodio, el cual no se puede agregar a la NP porque forma una sal insoluble calcio carbonato. Su máxima concentración descrita es de 85 mEq/L¹⁰, no hay disponible recomendaciones de requerimientos diarios máximo. También se puede utilizar acetato de potasio en caso de no disponibilidad de acetato de sodio, teniendo en consideración el aporte de potasio en vez del sodio. Ambas son sales con uso específico, como en acidosis metabólica para lo cual hay que considerar el valor de exceso de base, bicarbonato y estado de hidratación. No se debe corregir considerando el valor neto de exceso de base.

Oligoelementos y elementos traza. Son metales con requerimientos mínimos y niveles en sangre extraordinariamente bajos (ppm), los cuales varían según la

edad, indicación clínica y patología de base²⁸. Para su dosificación hay que considerar las deficiencias por pérdidas gastrointestinales o cutáneas, o al contrario acumulación debido a la disfunción hepática o renal²⁸. El suministro por NP evita la barrera homeostática del tracto gastrointestinal, por lo que se genera un riesgo de sobrecarga con cantidades excesivas si no se considera el estado basal del paciente, especialmente en NP prolongada. Además las soluciones pueden contener de forma involuntaria cromo, manganeso y aluminio en cantidades no cuantificadas.

Los oligoelementos se pueden dividir en tres grupos de riesgo i) riesgo de deficiencia, como el selenio y zinc, especialmente en prematuros debido a las reservas limitadas y rápido crecimiento postnatal; ii) riesgo de exceso, como el cromo y manganeso²⁹ y iii) riesgo de deficiencia/exceso, como el cobre²⁸.

Existen distintas formulaciones de oligoelementos disponibles en Chile, Tracelyte®, Peditrace® Tracutil® y Addaven® (tabla 2). Contienen 4 elementos (zinc, cobre, manganeso y cromo) o 6-9 elementos (además yodo, selenio, molibdeno y flúor). Las recomendaciones sugeridas por los fabricantes son variables, y deben ajustarse en los neonatos, considerando un contenido adecuado de selenio y zinc, sin excederse en manganeso y cromo, y en enfermedad hepática, considerar la acumulación de cobre, cromo y manganeso³⁰. No se han reportado problemas de estabilidad, ya que los cationes +2 y +3 en su formulación, son adicionados en bajas dosis.

Zinc. El mayor requerimiento de zinc es en neonatos (400-600 ug/kg/día) y es necesario adicionar un aporte extra con sulfato de zinc, ya que las preparaciones de oligoelementos no contienen lo suficiente. Debido a la valencia +2 existe un riesgo potencial de interacción con los lípidos, sin embargo éste disminuye por la pequeña cantidad aportada y que es una sal soluble².

Tabla 2. Oligoelementos de adultos y pediátricos disponibles en Chile.

	Tracelyte®	Tracutil®	Addaven®	Peditrace®
Presentación	2 mL	10 mL	10 mL	10 mL
Hierro (mg)	-	2	1,1	-
Zinc (µg)	2.000	3.270	5.000	2.500
Manganeso (µg)	400	550	55	10
Cobre (µg)	1.000	760	380	200
Cromo (µg)	10	10	10	-
Molibdeno (µg)	-	10	19	
Selenio (µg)	-	24	79	20
Flúor (µg)	-	570	950	570
Iodo (µg)	-	127	130	10

Hierro. Las sales de hierro no se agregan de forma rutinaria a la mezcla, ya que por su valencia +3 se unen a los lípidos y pueden favorecer su agregación y/o floculación. Sólo algunas formulaciones de oligoelementos (Tracutil® y Addaven® en Chile) lo contienen en baja cantidad y como cloruro férrico, por lo cual es estable en la NP. No se recomiendan sales como dextran/sucrosa u otros utilizados para el tratamiento de anemia, ya que se ha visto cambios en la coloración y aumento del tamaño de partículas de los lípidos^{2,31}.

Multivitamínicos. Son unos de los nutrientes más lábiles, que se afectan por las condiciones ambientales y logran estabilidad durante las 24 horas de administración, a través de insumos y estrategias para minimizar su degradación. Ante la sospecha de un déficit de vitamina específica, se sugiere analizar en forma individual. La vitamina riboflavina es particularmente sensible a la luz y actúa como catalizador de reacciones de oxido-reducción a longitud de onda 420 nm, dado principalmente por colores anaranjados/granates que actúan disminuyendo su degradación³².

Estabilidad fisicoquímica de la nutrición parenteral

pH

El pH de mayor estabilidad de la mezcla es ~5 (levemente ácido), lo cual favorece la solubilidad de la sal calcio-fosfato, y también disminuye el fenómeno de coalescencia de los glóbulos de lípidos^{33,34}. Al pH habitual < 6,4 predomina el ion fosfato monobásico, que da lugar al fosfato cálcico monobásico, forma más soluble (solubilidad de 18 g/L) a diferencia de mayor pH donde predomina el fosfato cálcico dibásico, el cual es casi insoluble (0,3 g/L).

Calcio-fósforo

Depende de varios factores como; tipo de sal (orgánico o inorgánico); concentración de los macronutrientes que influyen en el pH final; adición de magnesio²⁵; aumento de temperatura, que favorece la interacción entre las partículas y su precipitación, y finalmente el orden de adición^{23,24}. Las concentraciones máximas de cada uno se determinan mediante las siguientes ecuaciones, las cuales deben asociarse a los requerimientos diarios máximos en adultos de calcio (10-15 mEq/día) y fósforo (20-40 mmol/día)²⁰.

Ecuaciones de estabilidad calcio-fósforo

Para la preparación están disponibles diferentes ecuaciones dependiendo de la combinación de sales y las más descritas son sumatorias de los iones de calcio y fósforo en relación a la concentración de aminoácidos.

Gluconato de calcio 10% - Mono y Bifosfato de Potasio 15%

Esta ecuación depende de la sumatoria entre los mEq/L de calcio y mmol/L de fósforo según la concentración de aminoácidos por volumen total (gramos por 100 mL) (tabla 3) para calcio orgánico/fósforo inorgánico^{11,27}. Existen otros valores más flexibles como la sumatoria de 10 mEq/L de calcio + 30 mEq/L de fosfato con rangos de 35-45 hasta 60 mEq/L¹⁸. Sin embargo, se sugiere utilizar las opciones más estrictas o con mayor solubilidad^{11,22-24,27,31,35,36}.

Gluconato de Calcio 10% - Glicerolfosfato de Sodio 21,6%

Es una combinación de ambos componentes en sales orgánicas, la cual es utilizada en condiciones clínicas de alto requerimiento de calcio y fósforo, limitado por pequeños volúmenes.

Dependiendo de la concentración de aminoácidos los niveles máximos de mEq/L de calcio y mmol/L de fósforo varía según tabla 3 para calcio orgánico/fósforo orgánico^{35,36}.

Cloruro de Calcio 10% - Glicerolfosfato de sodio 21,6%

El cloruro de calcio es una sal inorgánica por lo que no se recomienda utilizar con fósforo inorgánico por su solubilidad y alta capacidad de interacción. El cloruro de calcio se utiliza excepcionalmente en la actualidad²⁴, sin embargo existen estudios incipientes por su bajo contenido de aluminio, en relación a gluconato¹².

Orden de adición

Existen varias recomendaciones sobre el orden de adición, siendo relevante destacar el rol protector de los aminoácidos. Éstos actúan como un buffer, manteniendo las fluctuaciones de pH, y formando complejos con calcio y/o fosfato, lo que disminuye su interacción y precipitación⁸. Se sugiere iniciar con los macronutrientes, específicamente con los aminoácidos junto al calcio o fosfato. Nunca se deben adicionar calcio y fósforo en la misma jeringa ni consecutivamente; por lo tanto, uno de ellos debe quedar para el final. Posteriormente los cationes en orden creciente de valencia (+1, +2). El magnesio, por ejemplo, es un factor protector ya que forma complejos con el fósforo, disminuyendo así su interacción con el calcio^{21,25}. Luego se añaden los oligoelementos, los fármacos y los productos coloreados y opalescentes^{10,27}. Es importante considerar que no se deben mezclar de manera consecutiva componentes con pH extremadamente ácido (como la glucosa y los oligoelementos) con el extremo básico (como los lípidos)²¹.

Tabla 3. Resumen de rangos de estabilidad fisicoquímica en nutrición parenteral para macronutrientes y compatibilidad calcio-fósforo

Componentes	Rangos	Observaciones
% Aa/ vol. total	≥ 2% pediatría ≥ 2,5% adulto	Factor protector de estabilidad de NP, estabiliza el pH a levemente ácido.
% Lípidos/ vol. total	≥ 1-2%	Valores menores favorecen la inestabilidad de la emulsión.
Sumatoria de calcio orgánico/ fósforo inorgánico	Varios rangos ≤ 30-45 hasta 60 mEq/L	Aa no inferior a 2%.
% Aa/ vol. total (asociado a calcio orgánico/ fósforo inorgánico)	> 1,5% Aa: Ca mEq/L + P mmol/L ≤ 30 1-1,5% Aa: Ca mEq/L + P mmol/L ≤ 20 < 1% Aa: solo Ca o solo P	Ecuación recomendada
Sumatoria de calcio orgánico/ fósforo orgánico	≤ 160	
% Aa/ vol. total (en relación calcio orgánico/ fósforo orgánico)	< 0,5% Aa: Igual a los fosfatos inorgánicos. 0,5-1,25% Aa: 20 mmol/L (40mEq/L) de Ca y 25 mmol/L de P 1,25-2,5% Aa: 35 mmol/L (70mEq/L) de Ca y 30 mmol/L de P. ≥ 2,5% Aa: 56 mmol/L (112 mEq/L) de Ca y 48 mmol/L de P.	Ecuación recomendada
pH	Alrededor de 5	Favorece la solubilidad calcio-fósforo insoluble <i>per se</i> . Favorece estabilidad lipídica con repulsión de gotículas.
Mg ⁺²	< 15-20 mEq/L	

Abreviaciones: Aa, aminoácidos; vol, volumen

Osmolaridad

Es la suma de la osmolaridad de todos los componentes en relación al volumen final y se expresa en mOsm/L⁸. Los componentes con mayor osmolaridad son los aminoácidos que aportan 10 mOsm/gr, la glucosa 5 mOsm/gr y los electrolitos 1 mOsm/mEq, a diferencia de los lípidos 1,3-1,5 mOsm/gr, y del agua que no aporta osmolaridad sino volumen. Esto determinará su vía de administración si es central o periférica⁸.

Recomendaciones generales

Prescripción

Se recomienda diseñar una planilla de prescripción electrónica que permita calcular el porcentaje de aminoácidos y lípidos en el volumen final de la mezcla, sumatoria de calcio-fosfato con sus respectivos puntos de corte según la sal utilizada, concentraciones máximas de electrolitos y cálculo de osmolaridad. Rangos y valores en tabla 3 y 4^{27,37}.

Administración

Mantener a temperatura ambiente 30-60 minutos previo a la administración, identificar al paciente y su preparado, visualizar la homogeneidad de la mezcla al inicio y al menos cada 12 horas, sin separación de fases o cuerpos extraños, verificar acceso venoso funcionando, vía de administración y goteo, registrar hora de inicio y término, conciliar indicación médica, registro de enfermería y goteo real. Si se desconecta no se puede reconectar a la vía venosa, se debe desechar y esperar hasta la llegada de la nueva NP. En caso de procedimiento se debe ciclar (bajar goteo a la mitad para luego suspender), con el objetivo de disminuir paulatinamente la carga de glucosa y evitar hipoglicemias.

Insumos

Factores externos como la temperatura, la luz y el oxígeno, actúan como catalizadores de reacciones óxido-reducción, generando compuestos oxidantes como lipo e hidroperóxidos entre otros. Por lo tanto, para prevenir y minimizar la degradación de nutrientes, los

Tabla 4. Resumen de rangos de estabilidad fisicoquímica en nutrición parenteral para electrolitos

Componentes	Rangos	Observaciones
Na ⁺	< 154-180 mEq/L	Se puede aportar sodio como cloruro, acetato y glicerolfosfato.
K ⁺	< 80-100 mEq/L	Se puede aportar como cloruro, acetato, monofosfato o bifosfato.
Cl ⁻	< 180 mEq/L	Se puede aportar como cloruro de sodio y potasio.
Acetato	< 85 mEq/L	Se puede aportar como acetato de sodio y de potasio.
Electrolitos	Aniones -1	No está descrito efecto deletéreo.
	Cationes +1 y +2	Estables en la micela a dosis recomendadas.
	Cationes +3	No se recomienda adicionar a excepción de los bajos contenidos en los oligoelementos.

Tabla 5. Recomendaciones generales

Componentes	Rangos	Observaciones
Tiempo de administración	No administrar > 24 horas a temperatura ambiente	Por potencial riesgo microbiológico y degradación de nutrientes más lábiles.
Temperatura	≤ 28 °C en la bolsa de NP	A mayor temperatura aumenta cinética de partículas y potenciales precipitados calcio-fósforo y lipídicos. En caso de haber mayor T° ambiental a la indicada, esto no necesariamente es equivalente en la bolsa.
Conservación	Refrigeración entre 2-8 °C	Minimiza degradación de nutrientes más lábiles y desfavorece potencial crecimiento microbiológico.
Caducidad	9 días refrigerada + 24 horas de T° ambiente ²	Con bolsas multicapa, fotoprotección y refrigeración.
	4 días refrigerada + 24 horas a T° ambiente ¹⁰	Con bolsas multicapa, fotoprotección y refrigeración.
Insumos	Bolsa EVA	NP elaborada y administrada mismo día (máximo 24 hrs administración a temperatura ambiente). No se recomienda en NP prolongadas por mayor tiempo de exposición y acumulación de lipoperóxidos.
	Bolsa Multicapa	Se recomienda utilizar en neonatología de forma diaria.
		Si no es administrada el mismo día de elaboración (ver caducidad), mantener refrigerada. Una vez instalada en el paciente, no administrar > 24 horas a T° ambiente.

insumos deben contar con características específicas (tabla 5).

Temperatura

La NP no debe exponerse a temperaturas extremas, fuentes de calor, ni se debe congelar. Después de la elaboración hasta 30-60 minutos antes de la administración debe ser almacenada en cadena de frío entre 2-8°C³⁸. La administración a temperatura ambiente es la que no debe ser > 24 horas por riesgo microbiológico y degradación de nutrientes principalmente de lípidos y vitaminas^{12,39-42}. Por lo tanto, desde la elaboración a la administración pueden pasar más de 24 horas, mientras se conserve en cadena de frío e insumos

adecuados. Se ha reportado que con temperatura ambiental sobre los 28°C se generan más lipoperóxidos y ácidos grasos libres, aunque no aumente directamente la temperatura de la NP.

Luz

La NP no debe administrarse expuesta a luz solar directa, ni a fototerapia y la fotoprotección tiene por objetivo reducir el paso de ambas⁴². Existen bolsas fotoprotectoras de distintos colores como granate, naranja, azul y verde, y las más recomendadas por su efectividad son las anaranjadas y granates³². Además existen diferentes set de infusión, tanto transparentes que permiten el paso de luz y con fotoprotección de

color naranja que la minimizan. Se minimiza también el paso de luz ultravioleta (UV) y oxidación de otros componentes lipídicos, vitaminas y aminoácidos, estos últimos con menos impacto clínico⁴².

Oxígeno

El material de manufactura de las bolsas EVA es etilvinilacetato. Deben ser utilizadas para elaboración y administración el mismo día (no exceder 24 hrs), ya que son permeables al paso de oxígeno lo que produce degradación de nutrientes⁴³. Las bolsas multicapa están compuestas de diferentes materiales, presentes por capa (copolímero Etil Vinil Acetato (EVA) + filtro U.V. Etilvinil Alcohol (EVOH)) y se diferencian de las bolsas EVA en que se disminuye en 100 veces el paso del oxígeno⁴⁴.

Lipoperoxidación

La población más susceptible son los neonatos^{32,45-49}. Se han observado aumento de diferentes tipos de peróxidos en NP, sangre y orina en pacientes utilizando bolsas EVA versus multicapa y expuestos a diferentes condiciones ambientales como fototerapia, luz ambiental y con fotoprotección⁴⁵⁻⁴⁹.

Filtros interlínea

Reducen el paso de material particulado de tamaño $> 2 \mu\text{m}$ (vidrios, tapones de goma, gases, plásticos, etc.), que representa el mayor riesgo y no son de utilidad para el control de infecciones. Existen de diferentes tamaños como de poro $0,2 \mu\text{m}$ (administración sin lípidos o 2:1) y de $1,2 \mu\text{m}$ (para administración con lípidos o 3:1)⁵⁰. Actualmente, se recomienda su uso,

especialmente en NP prolongadas, con riesgo de desestabilizarse y que generen particulado.

Según recomendaciones internacionales, en población neonatal debe administrarse con fotoprotección completa (bolsa y set de infusión), filtros interlínea y bolsa multicapa diaria^{44,46,48,51,52}.

Conclusión

En este artículo se realizó una revisión con el objetivo de hacer recomendaciones de EFQ en NP, para reducir los riesgos de incompatibilidades e interacciones, por lo que los parámetros más críticos siempre deben ser considerados. Estas recomendaciones incluyen rangos para los componentes y se describen como los insumos y las condiciones ambientales pueden influir en ellos. Dada la variabilidad en la reproducción de la misma mezcla debido a las condiciones clínicas y los insumos, este campo constituye un área abierta a la investigación por la diversidad metodológica empleada en los reportes.

Uso inteligencia artificial: ChatGPT 3.5 para revisar redacción de resumen, introducción y conclusión; DeepL translate para abstract.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Lumpkin M. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51:1427-8.
2. Boullata JL, Mirtallo JM, Sacks GS, et al. Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. *J Parenter Enter Nutr.* 2022;46:273-99.
3. Cogle SV, Mulherin DW, Sacks GS, et al. Beyond-Use Dates for Parenteral Nutrition Must Take Compatibility And Stability Into Consideration. *Pharm Pract NEWS Spec Ed.* 2023;29-37.
4. Instituto Para El Uso Seguro De Los Medicamentos. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo. *Hosp Univ Salamanca* [Internet] 2012;2012. Available from: www.ismp-espana.org
5. Gomis P. Componentes de las mezclas de nutrición parenteral para pediatría. *Nutr Hosp.* 2017;34:32-9.
6. Grupo de Nutrición de la SENe, Narbona López E, Uberos Fernández J, et al. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. © 2013 Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid). Pza. Josep Pallach 12. 08035 Barcelona. ISBN: 978-84-15950-02-8. Depósito Legal: M-22589-2013
7. Hospital Luis Calvo Mackenna, Aguirre M, Muñoz E, et al. APF 1.7 Protocolo Nutrición Parenteral. Superintendencia de Salud. 2017.
8. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2004;28:S39.
9. Pertkiewicz M, Cosslett A, Mühlebach S, et al. Basics in clinical nutrition: Stability of parenteral nutrition admixtures. *e-SPEN Eur e-Journal Clin Nutr Metab.* 2009;4:e117-9.
10. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, et al; en representación del Grupo de Nutrición de SENPE-SEFH. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):81-107
11. Martínez-Tutor M. Estabilidad y Preparación de Mezclas Totales para Nutrición Parenteral. *Farm Hosp - SEFH.* 1995;19:229-32.
12. Blackmer AB, Partipilo ML. Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: Risks and benefits. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:337-43.
13. Llop Talaveron J, Leiva Badosa E, Novak A, et al. Selección de emulsiones lipídicas en nutrición parenteral: parámetros bioquímicos y hematológicos. *Nutr Hosp.* 2017;34:767-75.
14. Driscoll DF, Bistrrian BR, Demmelmaier H, et al. Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipid emulsions in neonatology. *Clin Nutr.* 2008;27:497-503.
15. Cober MP, Gura KM, Mirtallo JM, et al.

- ASPEN lipid injectable emulsion safety recommendations part 2: Neonate and pediatric considerations. *Nutr Clin Pract.* 2021;36:1106-25.
16. Miranda CD, Castillo DC, De Pablo VS. Alimentación parenteral. Factores ambientales y químicos asociados a su estabilidad. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78:277-83.
 17. Miranda CD, De Pablo S, Castillo-Durán C. *Rev. O.F.I.L.* 2011;21:19-25.
 18. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res.* 2006;23:1959-69.
 19. Boullata JJ, Gilbert K, Sacks G, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38:334-77.
 20. Mirtallo JM, Ayers P, Boullata J, et al. ASPEN Lipid Injectable Emulsion Safety Recommendations, Part 1: Background and Adult Considerations. *Nutr Clin Pract.* 2020;35:769-82.
 21. Farhan M, McCallion N, Bennett J, et al. Stability and compatibility of parenteral nutrition solutions: a review of influencing factors. *Eur J Pharm Biopharm.* 2023;187:87-95.
 22. Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A, et al. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Heal Pharm.* 2005;62:1177-83.
 23. Gonyon T, Carter PW, Phillips G, et al. Probability-Based Compatibility Curves for Calcium and Phosphates in Parenteral Nutrition Formulations. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38:717-27.
 24. Watrobska-Swietlikowska D. Compatibility of Maximum Inorganic and Organic Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Solutions. *Sci Rep Springer US.* 2019;9:10525.
 25. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr.* 2018;37:2344-53.
 26. Mundi MS, Nystrom EM, Hurley DL, et al. Management of Parenteral Nutrition in Hospitalized Adult Patients. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41:535-49.
 27. Grupo de Nutrición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Estandarización del soporte nutricional especializado Grupo de Trabajo de Nutrición. 2009;33:1-80.
 28. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr.* 2018;37:2354-9.
 29. Jin J, Saqui O, Allard JP. Effect of Discontinuation of Manganese Supplementation From Home Parenteral Nutrition Solutions on Whole-Blood Levels and Magnetic Resonance Imaging of the Brain: A 5-Year Cohort Study. *J Parenter Enter Nutr.* 2018;42:164-70.
 30. Miranda Capetanópulos D, Acuña De La Hoz L, Guevara Veloso M, et al. Diseño de una planilla de prescripción electrónica asistida de nutrición parenteral pediátrica : experiencia de un hospital de alta complejidad. *Rev OFIL-ILAPHAR.* 2021;31:331-2.
 31. Albert Mari A, Jiménez Torres NV. Formulación de unidades nutrientes parenterales. In: Valencia : NAU Llibres, editor. *Mezclas intravenosas y nutrición artificial.* 3era edici. España; 1988;469-501.
 32. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, et al. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: Potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr.* 1995;126:785-90.
 33. Miranda CD, Castro LA. Recomendaciones de estabilidad de la nutrición parenteral y cálculos de importancia. *Rev FELANPE* 2014;Año II - N:51-9.
 34. Miranda D. Aporte del químico farmacéutico en el soporte nutricional parenteral del paciente hospitalario. *Rev Medica Clin Las Condes.* 2016;27:698-707.
 35. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, et al. Maximizing Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Nutrition Solutions Using Organic Calcium and Phosphate Salts. *J Parenter Enter Nutr.* 2010;34:542-5.
 36. MacKay M, Anderson C. Physical Compatibility of Sodium Glycerophosphate and Calcium Gluconate in Pediatric Parenteral Nutrition Solutions. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39:725-8.
 37. Gomis Muñoz P. Estabilidad de los micro y macro nutrientes en la Nutrición Parenteral. 2010;IV:153-63.
 38. Diario Oficial de la República de Chile. Aprueba Norma Técnica N° 0206 Para La Elaboración De Nutriciones Parenterales En Recetario De Farmacias. 2019;39.
 39. Lee MD, Yoon J, Kim S, et al. Stability of Total Nutrient Admixtures in Reference to Ambient Temperatures. 2003;19:886-90.
 40. Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, et al. A Randomized Controlled Trial on Parenteral Nutrition, Oxidative Stress, and Chronic Lung Diseases in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:363-9.
 41. Hoff DS, Michaelson AS. Effects of Light Exposure on Total Parenteral Nutrition and its Implications in the Neonatal Population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009;14:132-43.
 42. Karthigesu K, Bertolo RF, Brown RJ. Parenteral Nutrition and Oxidant Load in Neonates. *Nutrients.* 2021;13(8):2631.
 43. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp.* 2007;22:710-9.
 44. Such Díaz A, Sánchez Gil C, Gomis Muñoz P, et al. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2009;24:1-9.
 45. Chessex P, Laborie S, Nasef N, et al. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants: A Meta-Analysis. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41:378-83.
 46. Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, 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 Int J Paediatr.* 1996;85:1116-22.
 47. Laborie S, Lavoie J-C, Pineault M, et al. Protecting Solutions of Parenteral Nutrition From Peroxidation. *J Parenter Enter Nutr.* 1999;23:104-8.
 48. Picaud JC, Steghens JP, Auxenfans C, et al. Lipid peroxidation assessment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants: A pilot study. *Acta Paediatr.* 2004;93:241-5.
 49. Robinson DT, Ayers P, Fleming B, et al. Recommendations for photoprotection of parenteral nutrition for premature infants: An ASPEN position paper. *Nutr Clin Pract.* 2021;36:927-41.
 50. Worthington P, Gura KM, Kraft MD, et al. Update on the Use of Filters for Parenteral Nutrition: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract.* 2021;36:29-39.
 51. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr.* 2000;19:339-42.
 52. Bronsky J, Campoy C, Braegger C. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr.* 2018;37:2366-78.