

ESTABILIDAD Y PREPARACION DE MEZCLAS TOTALES PARA NUTRICION PARENTERAL

La publicación reciente por la Food and Drug Administration (FDA) (1) de una alerta acerca de la seguridad de las mezclas ternarias (aminoácidos AA, glucosa y lípidos) de nutrición parenteral (NP) en relación a dos casos de distrés respiratorio y otros dos de muerte en Estados Unidos por precipitación de fosfato cálcico, fue seguida de la publicación de tres editoriales técnicas firmadas por reconocidos expertos como Hasegawa (2), Trissel (3) y Mirtallo (4). Hasegawa (2) recuerda que la estabilidad y compatibilidad de las mezclas nutrientes es una de las responsabilidades más importantes de los farmacéuticos, que deben garantizar su seguridad y eficacia como un aspecto más del cuidado a los pacientes. En esta misma línea, Trissel (3) indica que un procedimiento farmacéutico adecuado hubiera podido prevenir la yatrogenia observada en los casos descritos por la FDA, abogando por una mejor educación y enseñanza sobre aspectos prácticos de la preparación de mezclas i.v. y su control de calidad. Mirtallo (4) analiza los problemas de administrar calcio y fosfato por vía i.v. o formando parte de mezclas nutrientes y considera que sólo en raras ocasiones está indicada la administración de más de 20 mEq/día de calcio. Este mismo autor en una publicación posterior (5) cuestiona el que deban realizarse mezclas ternarias de forma rutinaria, limitando su utilización a casos especiales, y utilizando en su lugar las mezclas binarias (AA y glucosa). Todo ello ha tenido eco en nuestro país en la revista Nutrición Hospitalaria (6) y en Europa en la revista Clinical Nutrition (7) con la publicación de sendas editoriales sobre la seguridad de las mezclas completas de NPT.

Una NPT de 1.600 kcal puede tener más de 50 componentes con un alto potencial para interacciones químicas y fisicoquímicas entre los ingredientes, la bolsa, el oxígeno, la temperatura y la luz. Los factores que afectan a la compatibilidad del calcio y fósforo y a la estabilidad de la emulsión merecen una atención especial debido a la yatrogenia potencial de mezclas con precipitados de fosfato cálcico o partículas lipídicas superiores a 6 micras, que, como se ha visto, pueden llegar incluso a comprometer la vida del paciente.

En Europa las mezclas ternarias se han utilizado extensamente desde hace más de veinte años; sin embargo, en Estados Unidos no se aprobaron hasta 1983 por la FDA, y todavía se mantiene la polémica sobre su estabilidad, esterilidad y utilidad clínica, prefiriendo en muchos casos la administración de lípidos separada de la mezcla nutriente.

En los últimos años ha habido un gran avance en los conocimientos acerca de las mezclas de NPT y de su administración, de las complicaciones que pueden aparecer durante la infusión y de la administración i.v. de medicamentos en forma de Y o con la NPT. Sin embargo, es importante conocer que debido a la complejidad de una mezcla, no todas las combinaciones son estables, que los datos de estabilidad publicados se refieren a los productos utilizados en la mezcla estudiada y por tanto pueden no ser extrapolables si se cambia alguno de los componentes, que muchos datos de estabilidad, fundamentalmente de Estados Unidos, se refieren a mezclas binarias y que además quedan por resolver muchas cuestiones respecto a la adición de medicamentos a las mezclas, no sólo en cuanto a su estabilidad fisicoquímica, sino también respecto a si su biodisponibilidad se afecta al mezclarse en el sistema.

No obstante, estas experiencias (1) constituyen incidentes graves, pero aislados, que nos deben obligar a extremar las precauciones durante la preparación y administración de la mezcla nutriente y a vigilar ésta hasta el final de la infusión, comunicando al personal de enfermería y auxiliar las consideraciones necesarias para prevenir la alteración de las mezclas de NPT y entrenándoles para su detección con el objetivo último de que la administración sea correcta hasta el final de la misma.

Hoy día la utilización de lípidos en nutrición está ampliamente aceptada, y aunque ha sido objeto de estudio por Mirtallo (5) al cuestionarse las mezclas ternarias, consideramos que en este momento lo que se discute es el modo en que se realiza su administración, aislada o bien en forma de mezclas ternarias.

Las mezclas ternarias presentan ventajas metabólicas, garantizando el equilibrio de los procesos homeostáticos corporales y ofrecen mayor facilidad de administración, con disminución del tiempo de enfermería debido a la simplificación de la administración, requieren menos tiempo para la monitorización de la infusión, menos equipos y mayor comodidad para el paciente, reduciendo los costes de la terapia. Disminuyen el riesgo de infección por manipulación de la vía y tienen un crecimiento de microorganismos menor que el de la emulsión grasa administrada de forma aislada. Facilitan la NPT domiciliaria y además la incorporación de lípidos a la mezcla nutriente disminuye la osmolaridad inicial en 1/4 ó 1/2, permitiendo su administración por vía periférica, ya que favorece la tolerancia venosa de las mezclas debido a la isotonicidad con el plasma de la emulsión lipídica y por su efecto protector del sistema venoso.

Por su parte, las mezclas binarias presentan la posibilidad de administrar las emulsiones lipídicas a una velocidad más rápida que la deseada, lo que puede ser asociado con efectos adversos, ya que los efectos secundarios de las emulsiones lipídicas se deben a infusiones excesivamente rápidas, y el modo idóneo de infusión es a lo largo de doce-veinticuatro horas, juntamente con el resto de los nutrientes. De este modo el aclaramiento lipídico aumenta por la estimulación de la actividad periférica de la lipoproteinlipasa. Al administrarse en perfusión lenta actúan como un efecto antiinflamatorio, pero infundidas de forma i.v. rápida presentan un efecto proinflamatorio. También se disminuye el riesgo de hipotensión arterial por administración rápida de lípidos y se minimizan las alteraciones en el intercambio gaseoso que se producen si se administran en un período de infusión corto (ocho horas) por incrementar las demandas ventilatorias y retrasar la desconexión del ventilador. Además, la infusión de emulsiones grasas que contienen LCT pueden alterar la función de los neutrófilos, el aclaramiento de endotoxinas y la síntesis de complemento si se administran a dosis altas en forma i.v. rápida (diez horas), pero no cuando la emulsión de LCT se administra a lo largo del día o con emulsiones en las que predominan MCT (8).

Sin embargo, las mezclas binarias tienen mayor facilidad de inspección para partículas materiales, con mayor estabilidad y duración de la mezcla una vez preparada. Pueden filtrarse a través de un filtro de retención bacteriana de 0,22 micras, mientras que las mezclas ternarias sólo pueden filtrarse a través de un filtro de 1,2 micras, que sería efectivo para prevenir la oclusión del catéter debido a agregados lipídicos o precipitados y retiene a Candida, pero no a Staphylococcus o E. coli. A su vez las mezclas ternarias tienen mayor facilidad de contaminación que las binarias y no puede utilizarse el sistema de filtración por membrana para asegurar el control de su esterilidad (9).

En una mezcla binaria, el principal problema es la compatibilidad del calcio y fosfato. Mientras que en las mezclas ternarias, los lípidos añaden restricciones a la preparación de la NPT porque las emulsiones grasas i.v. pueden romperse por alteraciones en el pH, temperatura o potencial Z de la emulsión, produciendo un mayor tamaño de partícula, con posibilidad de embolismo graso pulmonar si se generan partículas superiores a las 6 micras.

La preparación de mezclas nutrientes, como indican Hasewaga (2) y Trissel (3), se debe reconocer como un «servicio farmacéutico» que debe desarrollarse por personal cualificado y entrenado para ello, garantizando la esterilidad, estabilidad y compatibilidad, así como la composición y dosis establecidas. Lattarulo (7) considera que su preparación no debe realizarse en ningún caso fuera de los servicios de farmacia, aunque ello no supone que los problemas queden resueltos.

Para aumentar la seguridad de las mezclas, la FDA y los sucesivos editoriales (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) dan algunas sugerencias que incluimos en las siguientes recomendaciones:

1. La concentración final de AA (> 2,5 por 100) y la composición (relación AA básicos/ácidos > 1,5) ya que mejora la estabilidad. Las soluciones de AA poseen actividad tam-

pón, que aumenta con la concentración de AA, capacidad de actuar como quelantes formando complejos con el calcio y el fosfato, ejerciendo un efecto protector estabilizante de las emulsiones lipídicas dependientes del pH.

2. **pH de la mezcla.** Un pH ácido < 5 favorece la estabilidad del calcio con las sales inorgánicas de fosfato, mientras que el pH de máxima estabilidad de la emulsión lipídica es de 5-10. Al añadir los lípidos a la mezcla aumenta el pH y teóricamente disminuye la solubilidad del calcio y fósforo ya que hay más fosfato dibásico disponible aumentando la probabilidad de precipitar con el calcio.

3. **Orden de la mezcla.** Primero, el fosfato; segundo, el magnesio, y tercero, el calcio. Añadir el fosfato a la dextrosa (pH ácido, que favorece la formación de especies ácidas de fosfato y, por tanto, la compatibilidad) y el calcio a los AA en primer lugar (complejación), realizando la mezcla según el orden indicado y agitando regularmente para evitar precipitación local. No añadir el fosfato y el calcio de forma secuencial. Al final añadir los preparados nutrientes coloreados (vitaminas) y por último los opacos (emulsión grasa). Este procedimiento facilita la inspección visual de la fase acuosa y reduce el riesgo de rotura de la emulsión por los cationes divalentes.

La dextrosa por su pH ácido y los electrólitos tienen capacidad para desestabilizar la emulsión, por lo que no se deben añadir directamente a la emulsión lipídica.

4. **Relación de los componentes AA: glucosa/lípidos.** Los límites precisos de las cantidades de dextrosa, AAs y emulsión grasa que pueden mezclarse sin alterar la emulsión todavía no están claros y las recomendaciones varían con los distintos fabricantes. Se ha recomendado una concentración de AA $> 2,5$ por 100, de dextrosa entre el 10-23 por 100 y un volumen final de al menos 1,5 litros. Vigilar especialmente las nutriciones de prematuros.

5. **Concentración de electrólitos:**

a) **Compatibilidad de calcio y fosfato.** Si la concentración de calcio en mEq/l como sal de gluconato es ≤ 10 mEq/l y la concentración de fosfato en mmol/l ≤ 30 , el riesgo de precipitación es bajo. Los cálculos deben realizarse sobre el volumen en el cual son adicionados y no sobre el volumen final. Se debe incluir en esta cantidad el fosfato contenido en algunas soluciones de AA. La probabilidad de precipitado es mayor para el cloruro cálcico que para el gluconato cálcico o sales orgánicas de calcio. En las nutriciones pediátricas utilizar sales orgánicas de fosfato, como el glicerofosfato sódico. Si las cantidades de calcio y/o fosfato exceden de estas concentraciones, se deben administrar por otra vía. En este caso tanto el calcio como el fosfato deben diluirse convenientemente y administrarse lentamente para evitar reacciones adversas graves, especialmente en el caso del calcio. Se recomienda utilizar glicerofosfato sódico si las concentraciones se encuentran cerca de los límites establecidos. La presencia de magnesio tiene efecto positivo cuando aumenta el pH y la relación molar Mg/Ca es < 2 .

b) **Estabilidad de la emulsión.** 1) Los **aniones** acetato y fosfato parecen tener efecto protector por su capacidad tampón, aunque se encuentran discrepancias en la bibliografía, y 2) los **cationes** tienen efecto desestabilizante. La velocidad de agregación se incrementa de forma lineal con el aumento de concentración de electrólitos. El número de agregación crítica (CAN) establece que la concentración de electrólitos que debe causar agregación de la emulsión disminuye con el incremento de la valencia. $CAN = a + 64b + 729c$, donde a, b y c son la suma de las concentraciones (mmol/l) de cationes mono, di y trivalentes. Es importante vigilar la concentración de cationes divalentes y especialmente de los trivalentes.

6. **Condiciones de conservación.** Protegidas de la luz (AA, vitaminas) y en frigorífico. Los lípidos ejercen efecto protector sobre la degradación por la luz de las vitaminas. Cuando la temperatura aumenta, hay disminución en la solubilidad, el calcio está más dissociado y de este modo está más disponible para unirse con el fosfato, aumentando la velocidad de reacción (frío \rightarrow lento; calor \rightarrow rápido). El aumento de temperatura favorece la ruptura de la emulsión (conservar entre 4 y 25° C). Se debe vigilar la pérdida de temperatura durante el transporte y la exposición a ambientes calurosos y fuentes de calor, tales como incubadoras e

incluso el calor corporal que pueden causar precipitación de fosfato cálcico y/o rotura de la emulsión.

La refrigeración retarda el crecimiento de microorganismos debidos a una contaminación inadvertida de la mezcla y se recomienda que las mezclas ternarias no se mantengan más de veinticuatro horas a temperatura ambiente.

7. **Tiempo desde la preparación** hasta la completa administración. Conservadas en nevera varios días sin micronutrientes, si llevan las vitaminas incorporadas de dos-tres días, si se incorporan las vitaminas y oligoelementos no se deben almacenar y veinticuatro horas a temperatura ambiente.

8. **Material de la bolsa.** En mezclas ternarias utilizar bolsas EVA que no contienen plastificantes, ya que en las bolsas de PVC en NPT con lípidos hay emigración de plastificantes, por ejemplo, DEHP dietil-hexil-thalato. El **oxígeno** inestabiliza la mezcla, por lo que se debe eliminar el oxígeno remanente en la bolsa. Las bolsas EVA son permeables al oxígeno, por lo que en mezclas que contengan vitaminas y oligoelementos se deben utilizar bolsas de doble capa.

9. **Aditivos**, insulina (a los lípidos), bloqueantes anti-H₂, aminofilina, somatostatina... siempre bien documentadas.

10. **Durante la administración**, la FDA recomienda el uso de filtros, aunque esto es discutido ya que se pueden bloquear; no obstante, su utilización no debe suponer un falso sentido de seguridad.

Se debe vigilar la posible formación de precipitados o «creaming», suspendiendo la infusión a la menor sospecha.

Si aparecen síntomas de distrés respiratorio, embolia pulmonar o neumonitis intersticial, la FDA recomienda detener la infusión de la NP y comprobar la ausencia de precipitados.

Como conclusión, y en vista de la experiencia que existe en nuestro país y en Europa, donde las mezclas completas para NPT se realizan a miles, no debe limitarse su utilización, si no vigilar que su preparación sea adecuada. Se debe recordar que son mezclas muy complejas que pueden verse afectadas en su estabilidad y compatibilidad por numerosos factores externos e internos, pudiendo llevar a la aparición de sustancias tóxicas, lo que no debe ser infravalorado en ningún caso, pero que estas alteraciones pueden eliminarse o minimizarse con una buena práctica farmacéutica (10).

M. J. MARTÍNEZ-TUTOR
Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario
San Millán-San Pedro. Logroño

BIBLIOGRAFIA

1. Food and Drug Administration: *Safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition.* Am J Hosp Pharm 1994; 51: 1427-8.
2. Hasegawa G R: *Caring about stability and compatibility.* Am J Hosp Pharm 1994; 51: 1533-4.
3. Trissel L A: *Compounding our problems.* Am J Hosp Pharm 1994; 51: 1534.
4. Mirtallo J M: *The complexity of mixing calcium and phosphate.* Am J Hosp Pharm 1994; 51: 1535-6.
5. Mirtallo J M: *Should the use of total nutrient admixtures be limited?* Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2831-4.
6. Celaya S y Ronchera C L: *Seguridad en las mezclas de nutrición parenteral...* Nutr Hosp 1994; 9: 293-4.
7. Lattarulo M: *Global quality assurance in parenteral nutrition.* Clin Nutr 1995; 14: 61-3.
8. Martínez M J y Cardona D: *Influencia de dos emulsiones lipídicas en pacientes que precisan nutrición parenteral total.* Trabajo presentado como proyecto del Máster en Nutrición y Ciencias de los Alimentos 1992-1994. Barcelona, 1994.
9. Martínez M J: *Estabilidad y compatibilidad en mezclas nutrientes parenterales.* Farmacéutico Hospitales, 1995; 61: 26-42
10. Driscoll D F, Newton D W y Bistrrian B R: *Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrient fluids.* Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2834-6.