

CONCLUSIONES DE LA IV MESA DE TRABAJO
BAXTER - SENPE

**MICRONUTIENTES EN NUTRICIÓN
PARENTERAL**

García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñeiro G.

Agradecimientos

SENPE agradece a Baxter su colaboración y firme apoyo en la realización de las Mesas de Trabajo

Resumen

En un debate multidisciplinar, y tras revisar la evidencia disponible así como la experiencia de los expertos, la IV Mesa de Trabajo Baxter-SENPE establece las indicaciones y pautas de manejo de los micronutrientes (vitaminas hidrosolubles y liposolubles y oligoelementos o elementos traza) en la Nutrición Parenteral. Se concluye en la conveniencia del aporte diario de micronutrientes contemplándose diferentes posibilidades en lo que respecta a dosis por exceso y defecto, sistemas de administración, interacciones, monitorización y coste-efectividad.

Palabras clave: Nutrición parenteral, vitaminas liposolubles, vitaminas hidrosolubles, oligoelementos, elementos traza.

Introducción

Dada la función esencial de los micronutrientes (vitaminas, oligoelementos y/o elementos traza o ET) y aunque fisiológicamente se encuentran en depósitos adecuados en el organismo, en situación patológica pueden producirse deficiencias sub-clínicas, que son diferentes para cada uno de ellos, pudiéndose producir concomitantemente de varios a la vez.

Aunque existe poca evidencia acerca de cuál es el aporte exacto de micronutrientes para asegurar la mejor función tisular, si se conoce su importancia en el adecuado funcionamiento de la función inmune y sistema antioxidante, pero existe debate sobre si el incremento de las necesidades de micronutrientes en situaciones clínicas graves puede ser beneficioso ó deletéreo sobre el papel que en estas juegan las especies activas de oxígeno, por lo que es necesario desarrollar ensayos clínicos que clarifiquen esta situación.

Existen factores de riesgo asociados a la deficiencia de micronutrientes, y por otra parte al inicio del soporte nutricional pueden haberse producido ya depleción de uno ó más elementos traza; de hecho una suplementación estándar de micronutrientes puede ser insuficiente, siendo necesario proporcionar dosis farmacológicas que exceden las recomendaciones establecidas por los diferentes organismos oficiales y grupos de consenso.

Por otra parte, las técnicas de monitorización de niveles plasmáticos ó de los depósitos en el organismo, son complejas, costosas, y en muchas ocasiones hay que tomar una decisión fundada en el juicio clínico antes de disponer de los datos del laboratorio; frecuentemente desconocemos el nivel sérico de micronutrientes al inicio de la Nutrición Parenteral (NP), y por tanto estamos lejos de poder detectar sus fluctuaciones.

Se ha planteado frecuentemente que al existir en depósitos en el organismo de vitaminas liposolubles no se requeriría su aporte al inicio de la NP. Sin embargo, como la historia clínica de la enfermedad podría haber ocasionado un cierto grado de depleción no parece lógico someter al paciente a riesgo de su deficiencia. En la actualidad, los aspectos farmacéuticos de la suplementación conjunta de micronutrientes están resueltos al poder mantener las mezclas en condiciones adecuadas de estabilidad en bolsas multicapa apropiadas (pH, temperatura, fotoprotección).

Los requerimientos en relación a la prescripción de vitaminas y oligoelementos/ET en NP varían según recomendaciones de diferentes sociedades científicas relacionadas con el campo de la nutrición y este desacuerdo es todavía más manifiesto en los requerimientos del paciente crítico, no existiendo en la actualidad un consenso para determinados elementos traza. Por otra parte, y en función de las evidencias clínicas, se sugiere un cierto grado de precaución en la prescripción de oligoelementos en las nutriciones parenterales, ya que las primeras recomendaciones se realizaron de forma empírica sin tener una sólida base científica y por tanto podrían administrarse, en algunos casos, cantidades insuficientes para lograr la recuperación del paciente grave o, en otras situaciones, cantidades excesivas que pueden comprometer la evolución favorable del paciente grave o producir manifestaciones de toxicidad. Finalmente no podemos olvidar que diversos autores y guías de consenso indican que si el paciente está en riesgo de malnutrición, debe recibir los requerimientos nutricionales establecidos, y que una dieta desequilibrada e incompleta los somete a riesgos metabólicos, nutricionales y de complicaciones innecesarios.

En función a los requerimientos establecidos tanto de vitaminas como de oligoelementos, en la actualidad la Industria Farmacéutica Europea proporciona preparados que se adecuan a los mismos, así como para el aporte adicional de algún micronutriente que frecuentemente se ha asociado con bajos niveles derivados tanto de sus pérdidas como de sus mayores requerimientos en procesos patológicos.

Vitaminas en Nutrición Parenteral. Puesta al día.

Las vitaminas son sustancias muy sensibles a factores como la luz, la temperatura, la presencia de oligoelementos y bisulfitos o el tipo de material del envase utilizado.

En los años 80 se publicaron varios estudios describiendo sus problemas de estabilidad en nutrición parenteral. Según estos estudios la vitamina C sufre oxidación y el cobre cataliza esta reacción, la tiamina se degrada por un proceso de reducción causado por el metabisulfito sódico y por exposición a la luz. La vitamina A es muy sensible a la luz, bastante inestable en NP sin lípidos y se puede adsorber al material plástico. También se describieron pérdidas de ácido fólico y riboflavina en presencia de la luz, y de vitaminas A, D, E, C y ácido fólico en NP sin lípidos en bolsas de PVC. A raíz de estos estudios se instauró la práctica de administrar los oligoelementos y vitaminas a días alternos y recomendar que su inclusión en las bolsas de NP fuera en el momento de la administración o al menos ese mismo día. En nuestro país, según una encuesta del 2003¹, todavía una gran parte de los hospitales siguen estas recomendaciones a pesar de que en la actualidad muchas de las condiciones de preparación y administración como es el contenido de bisulfitos de las soluciones de aminoácidos, el material de las bolsas de NP y la fotoprotección han cambiado.

Ya en año 1986 Dahl y col² describieron en mezclas ternarias con bolsas EVA, aminoácidos sin bisulfitos, fotoprotección y vitaminas y oligoelementos juntos que las vitaminas A, E, C, tiamina, riboflavina, nicotinamida, piridoxina, biotina, cianocobalamina, ácido fólico y ácido pantoténico eran estables 4 días en refrigeración y que la vitamina C sólo permanecía 60% el primer día y 40% al 4º día.

Actualmente está demostrado que la principal causa de degradación de la vitamina C es la oxidación producida por el aire residual en la bolsa y por la permeabilidad de la bolsa al oxígeno. Las bolsas multicapa evitan el paso del oxígeno a través de la bolsa y disminuyen en gran medida esta degradación además de evitar la interacción con el cobre³⁻⁵. Es también importante evitar el contacto con el oxígeno en el proceso de preparación.

Respecto a la vitamina A existen bastantes discrepancias entre los distintos trabajos. Todos coinciden en que la degradación es menor con fotoprotección y nutriciones ternarias sin embargo, la cuantía de esta degradación es muy variable. Parece que 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 contar con la fotoprotección de las bolsas de NP⁶⁻⁹, y en la medida de lo posible la protección de los sistemas de administración, ya que según Allwood y col parece existir poca influencia de la fotoprotección de la bolsa y la presencia de lípidos en su estabilidad frente a la luz⁹, en comparación con la exposición a la luz durante la administración. En general, los lípidos protegen parcialmente de la fotodegradación al retinol aunque esto no es suficiente para evitar completamente la inestabilidad de la vitamina A⁶⁻⁸.

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 misma⁹, 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.

Los estudios reflejan que la vitamina E, riboflavina, tiamina, piridoxina, cianocobalamina, ácido fólico son estables en bolsas EVA y fotoprotección.

Cuando las NP se conservan en refrigeración hasta la administración y cuando se protegen de la luz y del contacto con el oxígeno, las vitaminas se pueden añadir junto a los oligoelementos en la preparación de la NP, incluso cuando esta se realiza días antes a su administración.

Oligoelementos/ET en Nutrición Parenteral. Puesta al día.

Existe una problemática con las diferentes presentaciones comerciales de los oligoelementos-ET debido a las importantes variaciones en la composición de cada una de ellas. Por tanto no es de extrañar su desigual utilización en los diferentes protocolos de NP de los hospitales españoles, en los que se contempla una periodicidad y alternancia muy diferente en la administración de estos micronutrientes¹⁰⁻¹².

Algunos aspectos claves a tener en cuenta a la hora de realizar pautas y para determinar su posicionamiento se derivan de las siguientes premisas¹³⁻²⁰:

- Los micronutrientes están en *pools*: Ferritina (Fe), hormonas tiroideas (I), cobalaminas (Co), selenoproteínas (Se), metalotioneínas (Cu, Zn, Mn, Mo) o fluoroapatita (F).
- Están unidos a transportadores proteicos: Albumina (Mn,Cu, Zn, Se), transferrina (Fe, Cr), ceruloplasmina (Cu), cianocobalamina (Co), selenometionina (Se); transportadores proteicos (F,I,Mo).
- En la respuesta de fase aguda está alterada la distribución de micronutrientes
- Eliminación:
 - Bilis: Fe, Cu, Mn, Zn
 - Orina: I, F, Mo, Co, Se, Cr
- Contaminación de ET: Los componentes individuales utilizados para preparar las mezclas de NP suelen estar contaminados con elementos traza no declarados en las etiquetas
- Evaluación del estatus de micronutrientes en el organismo:
 - Determinación en plasma.
 - Carencia de marcadores bioquímicos que permitan una rápida medición de sus niveles y de sus reservas corporales.
- Se deben individualizar requerimientos en función de riesgos previos de deficiencia o patologías que conlleven incremento de pérdidas o incremento de requerimientos.
- Desde un punto de vista económico, no deben asumirse posibles complicaciones clínicas derivadas de un deficitario aporte de micronutrientes, ya que el soporte nutricional ha demostrado ser coste-efectivo.

Conclusiones

- Las vitaminas, tanto hidro como liposolubles (A, D, E), deben ser aportadas diariamente.
 - En lo que respecta a las vitaminas E y K se debe tener en cuenta el aporte ligado a la emulsión lipídica y como norma general no se debe aportar -de rutina- vitamina K.
 - En los pacientes con patología renal y no técnica dialítica recomendamos suspender el aporte de vitaminas liposolubles y realizar controles bioquímicos.
- En líneas generales y exceptuando grupos especiales de pacientes (nutrición parenteral domiciliaria, insuficiencia hepática, insuficiencia renal ...) los oligoelementos/ET deben de ser aportados diariamente
 - A nivel práctico recomendamos el empleo diario de las presentaciones multi-oligoelementos (Cu, Cr, Fe, Mn, Se, F, Mb, Zn, I, Co) en el paciente agudo.
 - Consideramos que las dosis deben reducirse y adaptarse a la situación clínica en el paciente crónico (renal, hepático...)
 - Consideramos que en algunas circunstancias específicas (quemado crítico) está indicado el aporte de macrodosis de algunos ET (Cu, Se, Zn).
- Aunque la forma de aporte recomendada es la perfusión continua dentro de la NPT (valorando la calidad de la bolsa), también se deben considerar otras formas de administración.
- Se deben tener en cuenta las patologías en las que está dificultado el metabolismo de los micronutrientes y las interacciones entre micronutrientes, entre medicamentos y micronutrientes, y entre macro y micronutrientes.
- Se debe considerar que -en algunas situaciones- unos bajos niveles plasmáticos pueden ser protectores (Zn) y que no precisan corrección.
- No se dispone de presentaciones individuales y registradas de Zn y de Se.
- Hay que tener en cuenta la contaminación con Cu, Mn, Al... de las soluciones empleadas en la preparación de la NP. Los laboratorios fabricantes deberían especificar en su etiqueta los niveles de ET contaminantes.
- A las NPT tricamerales (RTU) se les debe incorporar el aporte diario recomendado de micronutrientes.
- Se deben establecer recomendaciones específicas de micronutrientes para pacientes con patología renal o hepática.
- Aún asumiendo la dificultad metodológica de las determinaciones plasmáticas de micronutrientes, se recomienda insistir en su monitorización y máxime en los conocidos como potencialmente tóxicos.
- La intervención nutricional ha demostrado ser coste-efectiva al disminuir las complicaciones derivadas de un estado nutricional deficiente, con el consiguiente ahorro sobre los costes directos e indirectos que ello implica. Al analizar los costes directos del aporte nutricional en un hospital general podemos estimar que, sobre el apartado de consumo de medicamentos en pacientes ingresados, la nutrición parenteral puede suponer entre el 0,8 % y el 3% del consumo total del centro. El coste asociado al aporte de micronutrientes representa únicamente el 10-13 % del coste total de una NP (aproximadamente 4,54 euros). Por lo tanto, la incorporación de micronutrientes a la NP se considera coste-efectivo.

Colaboradores:

Badía B, Bretón I, Camblor M, Ibáñez E, Lajo T, León M, Luna VE, Sabin P, Sagalés M, Villalobos JL

Bibliografía

1. Esteban MJ, Vicario MJ, Lucena A, Moyano N, Gomis P, De Juana P. Prescripción y elaboración de nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Farmacía Hospitalaria*. 2006; 30:6-11
2. Dahl GB, Jeppsson RI, Tengborn HJ. Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag. *J Clin Hosp Pharm*. 1986;11:271-279
3. 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;26:310-316
4. Gomis P, Miguélez S, Navarro JA, et al. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral: comparación de bolsas multicapa frente a unicapa. *Nutr Hosp*. 1996;11:259-264
5. 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 (S1):41
6. 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
7. 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.
8. 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; 56:906-912
9. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusión. *Clin Nutr*. 2000; 19:339-342
10. Menéndez AM, Weisstaub AR, Montemerlo HJ, Rusi F, Guidoni ME, Piñeiro A, Pita Martín de Portela ML. Contenido de zinc y cobre en los componentes individuales de las mezclas para fórmulas pediátricas de nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*. 2007; 22:545-551
11. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette R, Marriage BJ, Yascoff RW, Gramlich R. Trace Element Contamination of TPN.1. Contribution of component Solutions. *JPEN*. 1999; 23:222-227
12. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, Marriage BJ, Yascoff RW, Gramlich R. Trace Element Contamination of TPN. 2. Effect of storage duration and temperature. *JPEN*. 1999; 23:228-232
13. Shenkin A. Basic in clinical nutrition: Trace elements and vitamins in Parenteral and Enteral nutrition, e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism (2008), doi:10.1016/j.eclnm.2008.07.011
14. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium. Oakes E, Lyon T, Duncan A et al *Clin Nutr*. 2008; 27:115-120
15. ASPEN Board. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN*. 2002; 25:31SA
16. Prelack O. Micronutrient Supplementation in the critical III Patients: Strategies for Clinical Practice *J Trauma*. 2001; 51:601-620
17. Hak EB, Storm MC, Helms RA. Chromium and zinc contamination of parenteral nutrition solution components commonly used in infants and children. *Am J Health Syst Pharm*. 1998; 15:150-154
18. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2006; 82:559-567
19. Berger M, Shenkin A, Phat F. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation. *Nutrition* 2006 ; 22:952-955
20. Shenkin A The key role of micronutrients. *Clin Nutr* 2006; 25: 1-13.