

**CONSENSO ESPAÑOL SOBRE PREPARACION DE MEZCLAS  
NUTRIENTES PARENTERALES 2008**

Coordinadora:

Pilar Gomis Muñoz

Email:

pgomis.hdoc@salud.madrid.org

Autores:

Daniel Cardona Pera<sup>1</sup>, Mercedes Cervera Peris<sup>2</sup>, Marta Fernández Arévalo<sup>3</sup>, Pilar Gomis Muñoz<sup>4</sup>, M<sup>a</sup>Jesús Martínez Tutor<sup>5</sup>, Guadalupe Piñeiro Corrales<sup>6</sup>, Isaura Rodríguez Penín<sup>7</sup>, Amparo Vázquez Polo<sup>8</sup>. En representación del Grupo Nutrición de Farmacia de SENPE-SEFH.

1- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. 2-Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. 3- Hospital Virgen de la Salud.Toledo. 4-Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid .5- Hospital San Pedro Logroño. 6- Complejo Hospitalario de Pontevedra. 7- Hospital Arquitecto Marcide. Área Sanitaria de Ferrol. 8-Hospital Universitario La Fe. Valencia.

## INTRODUCCIÓN

Las mezclas de nutrición parenteral pueden contener más de 50 componentes con un alto potencial de interacciones químicas y físico-químicas entre sus ingredientes, la bolsa, el oxígeno, la temperatura y la luz. Estas interacciones son potencialmente yatrogénicas y en algunos casos pueden incluso comprometer la vida del paciente como en el caso de la formación de precipitados de fosfato cálcico o de partículas lipídicas superiores a 5 micras. Las complicaciones relacionadas con la alteración de la emulsión lipídica y la compatibilidad calcio-fosfato son los problemas más descritos en la bibliografía, si bien, existen otros también importantes. Las vitaminas se pueden degradar por la acción de la luz o del contacto con el oxígeno, lo que es especialmente importante en pacientes con déficit previo o con nutrición parenteral (NP) a largo plazo. Los procesos de peroxidación generan radicales libres con efectos deletéreos para la salud, especialmente en los pacientes pediátricos.

La preparación de mezclas nutrientes debe desarrollarse en un servicio de farmacia por personal cualificado y entrenado para ello, garantizando la esterilidad, estabilidad y compatibilidad, así como, la composición y dosis establecidas.

Este documento pretende ser una guía práctica de recomendaciones para la preparación de NP.

**INDICE:**

1. CARACTERÍSTICAS DEL ÁREA DE PREPARACIÓN. TÉCNICA ASÉPTICA.
2. TÉCNICAS DE LLENADO.
3. CARACTERÍSTICAS DE LA BOLSA DE NUTRICIÓN PARENTERAL.
4. PRINCIPALES CAUSAS DE INESTABILIDAD O INCOMPATIBILIDAD:
  - 4.1 ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN LIPÍDICA.
  - 4.2 PRECIPITACIÓN CALCIO-FOSFATO.
  - 4.3 DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS.
  - 4.4 OTROS PRECIPITADOS Y PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN.
  - 4.5 PROCESOS DE PEROXIDACIÓN.
  - 4.6 DEGRADACIÓN DE VITAMINAS.
  - 4.7 ORDEN DE ADICIÓN.
5. PREPARACIONES COMERCIALES COMPARTIMENTALES.
6. ADITIVACIÓN DE FÁRMACOS.
7. RECOMENDACIONES PARA LA CONSERVACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:
  - 7.1 ETIQUETADO.
  - 7.2 CONSERVACIÓN.
  - 7.3 ADMINISTRACIÓN.
8. CONTROL DE CALIDAD:
  - 8.1 CONTROL GRAVIMÉTRICO.
9. PROGRAMAS INFORMÁTICOS PARA ELABORACIÓN DE NUTRICIONES PARENTERALES.
10. BIBLIOGRAFIA.
11. ANEXOS:
  - 11.1 DISPOSITIVOS AUTOMÁTICOS DE LLENADO.
  - 11.2 ESTABILIDAD DE FÁRMACOS CON MEZCLAS TERNARIAS EN ADULTOS.
  - 11.3 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LAS UNIDADES DE NUTRICIÓN PARENTERAL.
  - 11.4 PROGRAMAS INFORMÁTICOS DE ELABORACIÓN: RECOMENDACIONES.

## 1. CARACTERÍSTICAS DEL ÁREA DE PREPARACIÓN. TÉCNICA ASÉPTICA

La seguridad en la preparación de la nutrición parenteral (NP) depende de la ausencia de errores en su elaboración (selección adecuada de los componentes, medida de volúmenes y secuencia de aditivación) y carencia de contaminación microbiana.

La NP puede constituir un buen medio de crecimiento de microorganismos. La emulsión lipídica es el componente individual más proclive a la proliferación microbiana. La NP total permite el crecimiento de bacterias y hongos pero a una velocidad más lenta que las infusiones lipídicas. Asimismo, las mezclas ternarias constituyen un mejor medio de crecimiento bacteriano que las binarias. Diferentes microorganismos han sido involucrados en la contaminación de NP o componentes individuales de las mismas: *Cándida albicans* en mezclas binarias, *Malassezia furfur* y *Staphylococcus coagulasa negativo* en emulsiones lipídicas y *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterobacter cloacae* en mezclas ternarias<sup>1</sup>

La temperatura de conservación, el pH de la mezcla, el tiempo de administración y la osmolaridad, son factores que condicionan la proliferación microbiana en la NP pero los factores más influyentes en la prevención de la contaminación son los relativos al proceso de elaboración incluyendo las características del área de elaboración y el empleo de una técnica adecuada.

### **Recomendaciones:**

El área de elaboración debe cumplir los estándares establecidos sobre:

- Características del área
- Mantenimiento de la cabinas de flujo laminar y salas limpias
- Control ambiental
- Limpieza

La preparación de NP debe realizarse siguiendo estrictamente una normativa de trabajo.

En los estándares de práctica del farmacéutico de hospital se desarrollan las recomendaciones de todos estos aspectos.

## 2. TÉCNICAS DE LLENADO

La elaboración de las nutriciones parenterales puede realizarse por:

- gravedad
- bombas de vacío o peristálticas que no miden volúmenes.
- dispositivos automatizados de llenado, en los que se trabaja mediante

una programación individualizada de macronutrientes.

La elección de la técnica de llenado depende fundamentalmente del número de NP elaboradas de adultos y pediatría y de los recursos humanos y presupuestarios. Un factor importante a valorar en la selección de la técnica de llenado es el grado en que se puede evitar o limitar el contacto de los componentes de la NP con el aire<sup>2-4</sup>.

Los dispositivos automatizados de llenado se utilizan para facilitar la elaboración de soluciones estériles, al transferir con gran precisión y eficiencia volúmenes de fluidos de un contenedor a otro. Existen varios tipos dependiendo de la clase de bomba utilizada: peristáltica, de diafragma, de flujo lineal, volumétrico y gravimétrico. Con estos dispositivos se pueden eliminar la mayoría de adiciones manuales realizadas en la elaboración de NP<sup>4</sup>.

Para optimizar la utilización de estos dispositivos sería necesaria la fabricación por parte de la industria de grandes volúmenes de soluciones de macronutrientes y micronutrientes, especialmente de electrolitos.

Las ventajas de los dispositivos automatizados de llenado son la mejora la eficiencia y seguridad del proceso de elaboración, la disminución de la carga de trabajo, tanto del farmacéutico como del personal elaborador, y la reducción de los residuos generados y las pérdidas de materias primas utilizadas en la elaboración<sup>2-4</sup>.

Las características de estos dispositivos se pueden ver en el Anexo 11.1.

### Recomendaciones:

- La elección de la técnica de llenado se debe de hacer teniendo en

cuenta las características de cada hospital y la carga de trabajo.

- Debe existir normativas de trabajo que incluyan el funcionamiento de dichas técnicas.
- La posibilidad de contacto con el aire de la mezcla de NP en cada técnica de llenado es una característica importante a valorar.

### 3. CARACTERÍSTICAS DE LA BOLSA DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Existen muchos factores que afectan a la compatibilidad fisicoquímica y a la estabilidad de las NP, incluyendo las características de los envases y los equipos de infusión<sup>2</sup>.

La transferencia de los distintos componentes desde su envase original a otro puede favorecer la alteración del producto. Se ha descrito un aumento en el diámetro de las partículas de las emulsiones lipídicas al pasar de sus envases originales de vidrio a otros de PVC. Por tanto, se recomienda mantener los productos en sus envases originales hasta el momento de su utilización<sup>2-5</sup>.

Los envases de polivinil cloridrato (PVC) que contienen el plastificante di(2-etil-hexil-eftalato (DEHP) han sido sustituidos por materiales como Etilen Vinil Acetato (EVA) u otras sustancias menos reactivas. El DEHP demostró ser carcinogénico en animales de laboratorio. Los lípidos contenidos en la NP liberan el DEHP pudiendo alcanzar concentraciones tóxicas en el paciente. Por otro lado el DEHP facilita la degradación de ciertas vitaminas y la desestabilización de la emulsión lipídica<sup>2</sup>.

El oxígeno y la luz causan las principales reacciones de degradación de los productos, especialmente vitaminas y emulsiones lipídicas<sup>5,6</sup>.

El oxígeno presente en la bolsa de NP proviene de la transferencia de los productos de un compartimiento a otro, del aire residual de los envases y del que se permeabiliza a través de las paredes de la bolsa durante su almacenamiento. Las bolsas EVA presentan la desventaja de no ser totalmente impermeables al oxígeno<sup>7,8</sup>.

Las bolsas multicapa están formadas por tres o más capas, siendo las dos internas de un material químicamente inerte y la externa de un polímero impermeable al oxígeno, al vapor de agua y fotoprotector. Este efecto no es completo, por lo que se aconseja la utilización de bolsas fotoprotectoras que retienen las radiaciones ultravioletas, evitando reacciones de degradación como la peroxidación lipídica y la degradación de vitaminas fotosensibles<sup>7-11</sup>.

La aparición de nuevos envases de NP multicompatimentales listas para usar posibilita la conservación en compartimentos separados de los distintos componentes hasta su mezclado antes de su uso, evitando los procesos de degradación y aumentando así su estabilidad<sup>2</sup> y permitiendo un mayor tiempo de conservación sin necesidad de refrigeración.

**Recomendaciones:**

- Se recomienda la utilización de bolsas multicapa para evitar la oxidación de vitaminas y prevenir la peroxidación lipídica, especialmente en los siguientes casos:

- Nutrición parenteral a largo plazo.
- Nutriciones parenterales que no se administren en el mismo día de su preparación y vayan a ser almacenadas.
- Nutriciones parenterales pediátricas en las que se administran los lípidos separadamente.



#### 4. PRINCIPALES CAUSAS DE INESTABILIDAD O INCOMPATIBILIDAD:

##### 4.1 ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN LIPÍDICA

Las emulsiones grasas IV pueden desestabilizarse por alteraciones en el pH, temperatura o potencial Z de la emulsión, aumentando el tamaño de partícula grasa con posibilidad de embolismo graso pulmonar si se generan partículas superiores a las 5 micras. El proceso de desestabilización comienza con la agregación de partículas o floculación, que se puede revertir agitando la emulsión. Estos agregados pueden desplazarse hacia la parte superior por su menor densidad formando el llamado "creaming". Cuando las gotículas lipídicas agregadas se fusionan para formar gotas de mayor tamaño se produce el proceso de coalescencia, ya irreversible, que lleva a la rotura de la emulsión (cracking).

Los factores que tienen mayor influencia en la estabilidad de la emulsión lipídica son<sup>2,4,6,,10,12-16</sup>:

- pH de la solución: La disminución del pH reduce la estabilidad de la emulsión.
- Concentración de aminoácidos: Los aminoácidos estabilizan las mezclas ternarias frente a los efectos floculantes de los electrolitos y la glucosa. El efecto protector de los aminoácidos parece tener varios mecanismos:
  - Los aminoácidos forman complejos con cationes divalentes reduciendo la actividad de estos iones. La formación de estos complejos está influida por la concentración de cada aminoácido y la cantidad de aminoácidos ácidos, neutros y básicos.
  - Los aminoácidos, principalmente neutros, se adsorben a la superficie de la gotícula de grasa aumentando la estabilidad de la misma.
  - Los aminoácidos tienen una capacidad buffer (tampón) la cual disminuye los efectos deletéreos del bajo pH de la glucosa. A mayor concentración mayor capacidad buffer.
  - Los aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina) incrementan la

barrera mecánica de las gotículas lipídicas. Al pH de las NP (5.4 a 6.5), estos aminoácidos tienen un punto isoelectrico superior a 7 y están cargados positivamente, por lo que incrementa la barrera mecánica de las gotas de emulsión cargadas negativamente. Los aminoácidos ácidos (cisteína, ácido aspártico y glutámico) están cargados negativamente en la mezclas ternarias de NP con un pH > 5.5 y pueden tener un efecto desestabilizante en el sistema por repeler las gotas de la emulsión y permitir a los cationes interactuar con el grupo fosfato del agente emulsificante cargado negativamente. Esto disminuye el potencial de superficie con el resultado de pérdida de repulsión electrostática.

La composición de las soluciones de aminoácidos, por tanto, afecta a la estabilidad de las emulsiones grasas y por ello no se debe extrapolar la estabilidad de una solución de aminoácidos a otra.

- Concentración de glucosa: la glucosa cuando se añade directamente a la emulsión lipídica puede causar un aumento del diámetro de las gotículas de grasa posiblemente debido a su carácter ácido. Sin embargo, en presencia de aminoácidos, las soluciones de glucosa de baja concentración influyen negativamente en la estabilidad, al igual que ocurre con el agua y las de elevada concentración, a pesar de su pH ácido, estabilizan la emulsión. Se ha sugerido que esto puede estar relacionado con el aumento de la viscosidad, la cual reduce la movilidad de las partículas y las subsiguientes colisiones adhesivas.

- Concentración de electrolitos: La superficie exterior de las gotículas lipídicas es aniónica por lo que sustancias catiónicas neutralizan la carga negativa y facilitan la desestabilización de la emulsión. Los cationes con mayor carga, trivalentes (hierro) y divalentes (calcio y magnesio) tienen un efecto más deletéreo ya que actúan de puente entre glóbulos de grasa facilitando su unión. Por ello no se recomienda añadir hierro a las mezclas ternarias. La mayoría de las soluciones comerciales de oligoelementos contienen hierro, pero en pequeñas cantidades estables en mezclas ternarias.

- Concentración de lípidos: Se ha observado que concentraciones muy

pequeñas de lípidos en mezclas ternarias también pueden desestabilizar la emulsión.

- Orden de adición: se recomienda mezclar primero los aminoácidos y la glucosa e introducir en último lugar las grasas, para minimizar el efecto desestabilizante del pH ácido de la glucosa.

- Tipo de lípidos: Diferentes estudios verifican que las emulsiones de LCT al 100% son menos estables que las que incluyen MCT en diferentes proporciones, las que contienen lípidos estructurados, ó las basadas en el aceite de oliva<sup>17</sup>. Cardona y col. vieron que las nuevas emulsiones lipídicas que incluyen ácidos grasos  $\omega$ 3, MCT y LCT parecen ser igual de estables que las de MCT/LCT (Comunicación personal).

- Temperatura: temperaturas extremas pueden disminuir la estabilidad.

#### **Recomendaciones:**

- Se recomienda mezclar primero aminoácidos y glucosa y posteriormente y en último lugar la emulsión lipídica para facilitar la inspección visual.

- No mezclar directamente glucosa y lípidos, sin la presencia de aminoácidos para evitar desestabilización de la emulsión.

- No añadir nunca electrolitos directamente a la emulsión lipídica.

- Utilizar como fuente lipídica las emulsiones mas estables (evitar en la medida de lo posible el uso de emulsiones de 100% soja).

- No preparar NP ternarias con concentraciones de glucosa menores a 3.3% ni añadir agua al final para completar volumen.

- No utilizar mezclas ternarias cuando haya riesgo de desestabilización.

No existe información de cómo predecir de forma exacta la estabilidad de una emulsión. Algunos autores dan las siguientes recomendaciones:

- Los distintos laboratorios de productos de NP tienen disponibles estudios de estabilidad con distintos aportes de macronutrientes y electrolitos. Aunque lo optimo es guiarse por estas recomendaciones según los productos utilizados los siguientes valores, en general, podrían considerarse seguros:

- Aminoácidos: 2-5%

- Glucosa: 5-35%
- Lípidos: 1.5-5%
- Que las cantidades máximas de electrolitos no superen<sup>18</sup>:
  - Sodio: 154 mEq/L
  - Potasio: 80 mEq/L
  - Magnesio: 20 mEq/L
  - Fosfato inorgánico (mmol/L)+ Calcio(mEq/L) ≤ 30 (si concentración de aminoácidos>1.5%)
- Recomendaciones para mezclas ternarias de concentraciones máximas de electrolitos<sup>19</sup>:
  - 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)

#### 4.2 PRECIPITACIÓN CALCIO-FOSFATO.

La precipitación de fosfato cálcico es uno de los principales problemas de compatibilidad que se puede producir en una fórmula de NP. Sus consecuencias pueden ser fatales ya que la administración intravenosa de precipitados mayores de 5-6 micras puede desencadenar embolia pulmonar en el paciente<sup>20,15</sup>. En las mezclas de NP se pueden encontrar fosfato monobásico ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) y dibásico ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ). El fosfato cálcico monobásico  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ , tiene una solubilidad de 18 g/L y la forma dibásica  $\text{CaHPO}_4$  de 0,3 g/L<sup>10</sup>. A los pH típicos de la NP (menos de 6,4) predomina el ión fosfato monobásico que daría lugar al fosfato cálcico monobásico, forma más soluble y con menor riesgo de precipitación no habiéndose visto implicado en complicaciones o muerte de pacientes con NP. A pH superiores

aumentan las cantidades del ión fosfato dibásico que se une a los iones calcio libres formando fosfato cálcico dibásico casi insoluble. La formación de fosfato cálcico puede tardar entre 24-48 horas después de la preparación. La precipitación en solución de NP sin lípidos puede ser vista por inspección visual en algunos casos, aunque en otros es necesario iluminación especial o no es posible detectarla. La presencia de lípidos impide la detección de precipitados por inspección visual. Al pH fisiológico de 7,4, el 60 % del fosfato debería estar en la forma dibásica y aunque este pH elevado podría favorecer la formación de fosfato cálcico dibásico, la precipitación en contacto con el lecho sanguíneo es improbable por su rápida hemodilución. En la NP las cantidades de la forma dibásica son mucho más bajas y el riesgo de precipitación de fosfato cálcico es menor. El uso de sales orgánicas de fosfato, tales como glicerofosfato sódico reduce el riesgo de precipitación, aún en presencia de concentraciones superiores finales de calcio<sup>21-24</sup>.

La precipitación de fosfato cálcico se ve favorecida por los siguientes factores 4,14,25-27:

- Mayor concentración de calcio y fosfato.
- Aumento del pH de la solución, ya que se aumenta la forma dibásica de fosfato que es la mas propensa a precipitar.
- Composición y concentración de la solución de aminoácidos ya que presentan diferentes capacidades tampón.
- Bajas concentraciones de glucosa y aminoácidos. Hay un efecto beneficioso de la glucosa que favorece un pH ácido y de los aminoácidos que pueden formar complejos con el calcio y el fosfato haciéndolos menos accesibles y que actúan como tampón impidiendo que el pH aumente.
- Aumento de la temperatura. Cuando aumenta la temperatura aumenta la disociación de las sales orgánicas de calcio y la posibilidad de equilibrio entre las diferentes especies de fosfato. Con más calcio libre y cambios en el equilibrio de la sal monobásica a dibásica de fosfato, aumenta la probabilidad de precipitación y se incrementa el peligro de la infusión. Las mezclas de NP de neonatos se infunden en

condiciones de temperatura ambiente elevadas ( $>37^{\circ}$ ) comparadas con la temperatura ambiente de una habitación y aumenta el grado de disociación de las sales de calcio y fosfato, las cuales están disponibles para interaccionar.

– Orden de adición: se ha visto experimentalmente que la precipitación es mayor si se adiciona primero el calcio y luego el fosfato, aunque se desconocen las causas.

– Largo tiempo de almacenamiento y velocidad de infusión lenta ya que hay 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 tienen muy poca probabilidad de precipitar. Si se utiliza fosfatos inorgánicos es mejor el fosfato monobásico en vez del dibásico.

– Presencia de otros iones como el magnesio que tiene un efecto positivo sobre la solubilidad de las sales de fosfato-calcio cuando aumenta el pH y la relación molar de Mg/Ca es  $<2$ .

La utilización de fosfatos orgánicos aumenta la compatibilidad del calcio y fosfato ya que la concentración de fosfato disociado es menor y además el glicerofosfato contribuye a la capacidad buffer total de la solución. Actualmente esta disponible en España el glicerofosfato sódico que aporta 1mmol/mL de fósforo y 2 mmol/mL de sodio. En soluciones de NP con concentraciones de aminoácidos habituales las concentraciones de calcio y fosfato orgánicas necesarias para precipitar son muy superiores a las concentraciones utilizadas en clínica. Solo hay que tener especial precaución en NP con concentraciones muy bajas de aminoácidos, como NP periféricas o NP pediátricas al inicio.

#### **Recomendaciones:**

- Añadir los aportes de fosfato al inicio, junto a la solución de aminoácidos.

- Agitar bien evitando introducir oxígeno para alcanzar la homogeneidad después de la adición de cada ingrediente y comprobar la aparición de posibles precipitados.

- Se recomienda utilizar jeringas distintas para cada componente. No introducir nunca en el mismo frasco aportes de calcio y fosfato. Lavar la línea entre la adición de cualquier componente incompatible.

- Introducir el calcio en último lugar o cerca del final, para tener la concentración de fosfato lo más diluida posible. En mezclas ternarias se recomienda añadirlo antes que la emulsión lipídica para poder observar posibles precipitados, sin embargo, esto tiene el inconveniente de que la concentración máxima de calcio y fosfato hay que calcularla con el volumen sin lípidos.

- Utilizar fuentes orgánicas de fosfato y calcio:

- La probabilidad de precipitado es mayor para el cloruro cálcico que para el gluconato cálcico o sales orgánicas de calcio, por tanto no se recomienda utilizar fuentes inorgánicas de calcio.

- Igual ocurre con el glicerofosfato sódico que tiene mucha menor probabilidad de precipitar que el fosfato monosódico o el fosfato dipotásico.

- Si se utiliza una fuente inorgánica de fosfato se recomienda el empleo del fosfato monosódico o monopotásico en lugar del fosfato dipotásico.

- No superar los aportes máximos de calcio y fosfato. Recordar que el volumen para el cálculo de la compatibilidad calcio fosfato debe ser en el que se añade el calcio. Para fosfatos inorgánicos estos aportes máximos se pueden encontrar en nomogramas o recomendaciones incluimos algunas de ellas:

- Con fuentes inorgánicas de fosfato y calcio orgánico existen tablas según el tipo fosfato y de aminoácidos<sup>27,28</sup> o ecuaciones según la concentración de aminoácidos<sup>18</sup>:

- >1.5%: Calcio (mEq/L) + Fosforo (mmol/L) ≤30
    - 1-1.5%: Calcio (mEq/L) + Fosforo (mmol/L) ≤20
    - <1%: Solo calcio o solo fósforo

○ Con glicerofosfato sódico los límites máximos de calcio y fosfato acordes con la bibliografía disponible serían:

- Con concentraciones de aminoácidos <0.5% <sup>30</sup>:
  - Límites igual a los de los fosfatos inorgánicos.
- Con concentraciones de aminoácidos 0.5-1.25% <sup>30,23</sup>:
  - 20 mmol/L (40mEq/L) de calcio y 25 mmol/L de fosfato.
- Con concentraciones de aminoácidos 1.25-2.5% <sup>22</sup>:
  - 35 mmol/L (70mEq/L) de calcio y 30 mmol/L de fosfato.
- Con concentraciones  $\geq 2,5\%$  de aminoácidos <sup>16</sup>:
  - 56 mmol/L (112 mEq/L) de calcio y 48 mmol/L de

fosfato.

- Administrar las mezclas ternarias con filtros de 1,2  $\mu\text{m}$  y las binarias con filtros de 0,2  $\mu\text{m}$  que además de ser esterilizantes, evitan el paso de posibles precipitados.

#### 4.3 DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS

Algunos aminoácidos son fotosensibles y se deterioran si se exponen a la luz por periodos de tiempo prolongados. El aminoácido más lábil es el triptófano y su deterioro es fácilmente reconocible por el tinte azulado o púrpura que desarrolla en la solución de aminoácidos, en presencia del antioxidante bisulfito sódico. Se ha descrito que la riboflavina incrementa la fotodegradación del triptófano y que la vitamina C inhibe dicho proceso. La presencia de riboflavina en una mezcla ternaria incrementa la fotooxidación de algunos aminoácidos como el triptófano, histidina, metionina, y posiblemente también de tirosina y cisteína. Sin embargo se ha descrito que con terapia con luz UV, lo que es frecuente en los servicios de neonatología, las NP son estables al menos 28 días.

Cuando la glucosa y aminoácidos se almacenan a temperatura ambiente, o si se esterilizan por calor conjuntamente, puede tener lugar la formación de productos de la reacción de Maillard, disminuyendo las concentraciones de los aminoácidos afecta-



dos significativamente. La descomposición debida a la reacción de Maillard es visible como un cambio de color que va desde el claro, amarillo pálido de las soluciones refrigeradas, a amarillo, a rojo o marrón oscuro. El aminoácido que participa en una reacción de Maillard se pierde desde el punto de vista nutricional, con lo que disminuye la calidad nutricional de la mezcla. Su repercusión es importante si afecta a los aminoácidos esenciales. La lisina es el más susceptible, aunque pueden afectarse otros aminoácidos como los aminoácidos básicos, la arginina, la histidina y el triptófano. La degradación de aminoácidos se realiza antes de que se desarrollen los pigmentos que proporcionan color y sólo se requieren condiciones relativamente suaves para la pérdida de nutrientes, en especial de lisina<sup>31</sup>. Las variables que influyen en esta reacción incluyen temperatura, pH, humedad, presencia o ausencia de cationes metálicos y la propia estructura del azúcar. El control de esta reacción es importante no sólo por el efecto psicológico de la alteración del color, sino por prevenir los efectos antinutricionales, especialmente la pérdida de aminoácidos esenciales, como la lisina; y porque la administración IV de productos de la reacción de Maillard se ha asociado con aumento en la excreción urinaria de zinc, cobre y hierro, y también se conoce que atraviesan la barrera placentaria con efectos desconocidos en el feto y que pueden llevar a la formación de nitrosaminas.

### **Recomendaciones**

- No almacenar las soluciones de aminoácidos fuera de sus cajas y expuestas a la luz por largos periodos de tiempo.
- Almacenar las NP en frigorífico hasta su administración.
- Proteger de la luz las preparaciones que contienen aminoácidos, especialmente cuando se administran a neonatos que por su hiperbilirrubinemia reciben terapia con luz UV.

### **4.4 OTROS PRECIPITADOS Y PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN**

Las soluciones utilizadas para la elaboración de la NP pueden tener pequeñas cantidades de partículas en suspensión, sin embargo donde más partículas se generan es en la manipulación de ampollas, viales y frascos durante la preparación<sup>32-34</sup>. Se ha observado por microscopía la existencia de partículas de cristal de las ampollas, goma y metal de los tapones, fibras de algodón provenientes de las gasas con las que se desinfectan los tapones, etc. que pueden pasar al paciente<sup>35</sup>. Para evitar este paso se recomiendan filtrar las nutriciones parenterales, ya sea en el momento de la preparación o posteriormente en la administración. Se ha descrito la precipitación de complejos con oligoelementos a altas dosis y con algunos medicamentos. Por ello, es fundamental no mezclar ni administrar en Y con la NP ningún medicamento del que no conozcamos su estabilidad.

**Recomendaciones:**

- Seguir estrictamente la normativa de preparación de NP.
- Usar filtros de al menos 0,45 micras durante la preparación al incorporar cada componente especialmente los de pequeño volumen y/o utilizar filtros en la administración de la NP.
- No incorporar medicamentos cuya estabilidad no este testada.

**4.5 PROCESOS DE PEROXIDACIÓN**

El incremento de peróxidos se ha relacionado con aumento de morbilidad, principalmente en niños prematuros<sup>11,36,37</sup>. La generación de peróxidos en soluciones de NPT (Nutrición parenteral total) es el resultado de una reacción entre el oxígeno y diferentes donadores de electrones (ácido grasos poliinsaturados, vitaminas) en presencia de la luz. Su formación aumenta de manera importante en ausencia de fotoprotección y todavía mucho más con fototerapia<sup>38</sup>. Ya que la luz es la principal inductora de la generación de peróxidos y debido a las bajas velocidades de infusión de las soluciones de neonatos, la fotoprotección debe

extenderse a los equipos de infusión.

La cantidad de peróxidos formados en las soluciones lipídicas es proporcional al contenido de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que se produce mayor peroxidación en las emulsiones de triglicéridos de cadena larga a base de aceite de soja que en las de los lípidos estructurados, en las mezclas de triglicéridos de cadena larga y media (MCT/LCT), o en los lípidos basados en el aceite de oliva<sup>39,40</sup>. El  $\alpha$ -tocoferol, a concentraciones pequeñas, tiene un efecto antioxidante pero a grandes concentraciones puede mostrar un efecto prooxidante<sup>41</sup>. La formación de peróxidos se puede disminuir añadiendo las soluciones multivitamínicas a las emulsiones lipídicas en las mezclas ternarias<sup>42</sup>. Se requiere el contacto de la NP con el oxígeno para la generación de peróxidos, por lo que se debe limitar el contacto de la NP con el aire tanto en la preparación, como a través de la bolsa y durante la infusión con equipos con toma de aire<sup>43</sup>. Otros factores que también pueden influir en la peroxidación son la concentración de iones, fundamentalmente hierro y cobre y la temperatura<sup>44</sup>.

#### **Recomendaciones:**

- Almacenar las bolsas de NP a 2-8°C y protegidas de la luz para evitar la peroxidación.
- Proteger la NP y el sistema de administración de la luz, especialmente en pediatría.
- Utilizar bolsas multicapa diariamente para evitar la peroxidación y la pérdida de vitamina C. Si no fuera posible, utilizarlas cuando la NP no se administre el mismo día de la preparación y cuando los lípidos se administren separados.
- Utilizar lípidos con bajo contenido en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y administrar las vitaminas junto a los lípidos en mezclas ternarias, o cuando van separados.
- Evitar en la medida de lo posible el contacto con el aire en la

preparación de la NP.

#### 4.6 DEGRADACIÓN DE VITAMINAS

Las vitaminas son sustancias muy sensibles a diferentes factores como luz, temperatura, presencia de oligoelementos y bisulfitos y tipo de material del envase utilizado. En los años 80 se publicaron varios estudios describiendo estos problemas de estabilidad. Los principales problemas estudiados fueron la oxidación de la vitamina C y su catalización por el cobre, la reducción de la tiamina en presencia de bisulfitos, la fotodegradación de vitaminas como la riboflavina y la degradación de la vitamina A debida a la luz y a procesos de adsorción en las paredes de las bolsas y los sistemas. 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 se realizase en el momento de la administración o al menos ese mismo día. En la actualidad muchos de los condicionantes de la degradación de las vitaminas como el contenido de bisulfitos de las soluciones de aminoácidos, el material de las bolsas de NP y la fotoprotección han cambiado<sup>45</sup>. La catalización de la oxidación de vitamina C por el cobre es minimizada con el uso de bolsas multicapa<sup>46-48</sup>, por lo que es posible administrar vitaminas y oligoelementos en la misma bolsa si se conserva de forma adecuada. El periodo de administración a temperatura ambiente no debería superar las 24 horas para evitar reacciones de coprecipitación como la que sucede con el ácido ascórbico que puede degradarse a ácido oxálico, el cual reacciona con los iones de calcio libres formando oxalato cálcico insoluble. La degradación de vitamina A es considerable y muy variable en las distintas publicaciones<sup>45</sup>, pero la administración en mezclas ternarias y la fotoprotección aumentan considerablemente su estabilidad y parece no existir diferencias entre introducir con anterioridad la vitamina dentro de la bolsa o inmediatamente antes de la administración de la NP<sup>49</sup>. La tiamina es estable si se utilizan soluciones de aminoácidos exentas de bisulfitos<sup>47,50</sup>. La fotoprotección, además de disminuir la peroxidación lipídica, minimiza la degradación de vitaminas fotosensibles y disminuye la oxidación de varios aminoácidos.

**Recomendaciones:**

- Almacenar y administrar las nutriciones parenterales protegidas de la luz, usando sobrebolsas fotoprotectoras, para evitar la degradación de vitaminas fotosensibles.
- Utilizar bolsas multicapa y evitar en la medida de lo posible el contacto con el oxígeno, para prevenir principalmente la oxidación de la vitamina C.
- Durante la elaboración de la NP, utilizar diferentes jeringas para cada componente. Nunca se deben introducir oligoelementos y vitaminas en la misma solución de glucosa o aminoácidos para evitar la interacción cobre-vitamina C.
- Durante la elaboración de la NP no añadir las vitaminas a soluciones de glucosa de mayor concentración del 40% para evitar el efecto deletéreo de su bajo pH en la estabilidad de vitaminas.
- Preparar mezclas ternarias siempre que sean estables, para disminuir la degradación de la vitamina A.
- Almacenar las mezclas de NP bajo refrigeración.
- Añadir las vitaminas junto a los oligoelementos de forma diaria en bolsas multicapa para evitar su déficit fundamentalmente en pacientes con déficit previo o con NP a largo plazo.

**4.7 ORDEN DE ADICIÓN**

El orden de adición de los distintos componentes a la mezcla final es un factor muy importante a tener en cuenta para garantizar la estabilidad de la emulsión lipídica y evitar incompatibilidades entre los componentes.

**Recomendaciones:**

- En el caso de realizar la elaboración a partir de soluciones multielectrolíticas ya comercializadas, añadir a la bolsa multicapa de tres entradas la solución de aminoácidos (a la que anteriormente se le ha añadido la fuente de fosfato), glucosa (donde se ha aditivado previamente vitaminas o oligoelementos) y la solución polielectrolítica. Por último la emulsión lipídica para poder observar posibles precipitados<sup>5</sup>. Recordar que el cálculo de la cantidad de calcio y fosfato que se puede añadir se debe hacer en el volumen sin lípidos. Si se quiere añadir calcio y fosfato en cantidades superiores para el volumen total con lípidos, el vial multielectrolítico que contiene calcio debe añadirse al final.

- En el caso de adicionar los electrolitos de forma separada, puede realizarse de varias formas, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)<sup>8,9</sup>, donde el fosfato y el calcio se adicionan en soluciones distintas, y el resto de electrolitos en los frascos restantes. También puede realizarse mezclando primero las soluciones de aminoácidos y glucosa. A estas mezclas se les añaden los electrolitos y los oligoelementos, teniendo en cuenta que el calcio se añadirá al final y nunca de forma consecutiva con el fosfato<sup>51</sup>. El orden de aditivación recomendado de los electrolitos cuando éstos se añaden al final<sup>51</sup> es el siguiente:

- a. Primero los monovalentes (sodio, potasio),
- b. A continuación el fosfato y el magnesio (debido a que el magnesio forma complejos más solubles y estables con el fosfato, disminuyendo la concentración del fosfato capaz de reaccionar con el calcio, disminuyendo el riesgo de precipitado),
- c. En último lugar el calcio, lo más alejado posible del fosfato para evitar el fenómeno de concentración localizado que incrementa el riesgo de precipitado, además de esta manera puede añadirse con el máximo volumen posible<sup>4,10</sup>.

d. Agitar suavemente tras cada adición de cada electrolito para garantizar una adecuada homogenización de los mismos.

- La emulsión lipídica se incorpora a la mezcla de aminoácidos, glucosa, electrolitos y oligoelementos. No se debe añadir nunca directamente a la solución glucosada, ni a los electrolitos, ni oligoelementos, por riesgo de desestabilización, además de esta manera se favorece la inspección visual de la mezcla, sin embargo el calcio y fosfato se debe calcular sobre el volumen sin lípidos.

- En último lugar se aditiva las vitaminas, para facilitar el control visual.

En todos los casos se deberá:

- Lavar la líneas de transferencia entre la adición de componentes incompatibles
- Extraer el aire remanente de la bolsa de NP.
- Homogenizar la NP mediante doble inversión para evitar fenómenos de floculación.
- Realizar una inspección visual durante toda la elaboración para detectar signos de precipitación, partículas de gran tamaño, y/o rotura de la emulsión.
- Utilizar jeringas individuales para cada componente.

En el caso de las fórmulas comercializadas compartimentales deben seguirse las especificaciones del laboratorio, teniendo en cuenta la adición secuencial de los electrolitos, y aditivando lo más alejados posible el fósforo y el calcio<sup>6,26</sup>.

## 5. PREPARACIONES COMERCIALES COMPARTIMENTALES

Existen en el mercado varias NP comercializadas que tienen distintos compartimentos que contienen aminoácidos, glucosa y lípidos. Estas preparaciones tienen la ventaja de una gran estabilidad a temperatura ambiente. Algunas de ellas contienen electrolitos y ninguna lleva vitaminas y oligoelementos. Para utilizarlas hay que unir los compartimentos y añadir si hace falta electrolitos y micronutrientes. Es importante que el farmacéutico supervise el uso de estas mezclas ya que su utilización sin manipulación solamente estaría indicado en periodos cortos de tiempo. Por otra parte es necesario que si la unión de los compartimentos se hace en las unidades de hospitalización, se haga por personal entrenado para evitar problemas de estabilidad.



## 6. ADITIVACIÓN DE FÁRMACOS

No se debe utilizar la mezcla nutriente parenteral como vía de fármacos excepto en el caso de que existan razones claramente ventajosas. Existen fármacos que se pueden administrar conjuntamente con la mezcla de NP ya que existen estudios de estabilidad que avalan esta práctica. Sin embargo hay fármacos incompatibles con NP y otros de los que no existen estudios. En el Anexo 11.2 se adjunta un trabajo de Nadal y col sobre la estabilidad de fármacos en mezclas ternarias y en "Y"<sup>52</sup>.

## 7. RECOMENDACIONES PARA LA CONSERVACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

### 7.1 ETIQUETADO

Las etiquetas de las formulaciones de NP deben contener como mínimo los siguientes datos:

1. Identificación y localización del paciente
2. Composición: macronutrientes, micronutrientes, oligoelementos, vitaminas.
3. Calorías, volumen, osmolaridad
4. Aditivos: Insulina, Heparina....
5. Vía de administración, velocidad y duración de la administración
6. Fecha de elaboración, caducidad y condiciones de conservación.

Como consecuencia de los errores descritos en la administración de la NP<sup>53,54</sup>, la vía de administración debe de rotularse de modo que ocupe un lugar preferente en la etiqueta y diferenciarlo por color, tamaño o forma de letra. Ej. en color rojo y/o rotulado en diagonal.

En la composición deberá especificarse la cantidad total de todos los macronutrientes, micronutrientes, oligoelementos, vitaminas y aditivos de la bolsa. Los macronutrientes se especificaran en gramos y los electrolitos en miliequivalentes a excepción del fósforo que se etiquetará en milimoles. Las vitaminas y oligoelementos se registrarán en las unidades de medida habituales. Si se adiciona algún medicamento en la NP, debe especificarse la cantidad total que se ha introducido en la bolsa de NP (Ej.: ranitidina 100 mg o insulina 20 UI).

Las cantidades expresadas en la etiqueta de NP deben representar las cantidades que se aportaran diariamente en el volumen total. De esta forma se facilita la revisión de los aportes y se disminuye la probabilidad de error. En pediatría, además de las cantidades totales, se pueden indicar las cantidades por Kg de peso.

La identificación de las bolsas de nutrición parenteral se realizará al inicio de la preparación; por ello las etiquetas identificativas se deberán pegar al envase una vez introducida en la campana y antes de comenzar a aditivar los componentes de la NP.

Las etiquetas de las formulaciones "listas para su uso", si han sido reconstituidas en el Servicio de Farmacia y se les ha adicionado algún componente, deben cumplir las mismas recomendaciones de las etiquetas de NP y al pegarlas debe quedar visible el nombre registrado del producto y el lote de fabricación.

Se recomienda utilizar programas informáticos integrados que dispongan de módulos de prescripción, valoración, composición, elaboración... que emitan de manera automática la etiqueta identificativa y los datos para la elaboración de la nutrición parenteral.

## **7.2 CONSERVACIÓN**

Las NP elaboradas deben conservarse protegidas de la luz y a 2-8°C. Nunca deben congelarse para evitar la rotura de la emulsión. Se deben vigilar los cambios de temperatura durante el transporte y la exposición a ambientes calurosos y fuentes de calor, tales como incubadoras, bombas de infusión, ventanales soleados e incluso el calor corporal durante la administración, que pueden causar precipitación de fosfato cálcico y/o rotura de la emulsión. La refrigeración retarda el crecimiento microbiano de la mayoría de microorganismos, y se recomienda que las mezclas ternarias no se mantengan más de veinticuatro horas a temperatura ambiente.

Las bolsas de NP deben llevar una sobrebolsa protectora para evitar la degradación de vitaminas fotosensibles y los procesos de peroxidación. Las bolsas multicapa tienen cierto efecto fotoprotector.

Aunque lo óptimo es administrar la NP inmediatamente después de la preparación, con el uso de bolsas multicapa y de fotoprotección, la degradación de vitaminas y oligoelementos es mínima pudiendo almacenarse 4 días en nevera (2-8 °C) antes de su administración<sup>45</sup> Una vez fuera de nevera, a temperatura ambiente, se recomienda no alcanzar temperaturas mayores a 28 °C y se aconseja infundir la mezcla en un periodo máximo de 24 horas.

En el caso de fórmulas comercializadas "listas para usar" se seguirán las indicaciones del fabricante.

### 7.3 ADMINISTRACIÓN

Se recomienda el uso de filtros, debido a que pueden prevenir el paso de posibles precipitados o gotículas lipídicas de gran tamaño. Para mezclas ternarias se debe utilizar filtros de 1.2 micras y si la NP no lleva lípidos se utilizarán filtros de 0.22 micras. Estos últimos tienen la ventaja de ser esterilizantes. Los filtros además pueden disminuir el embolismo aéreo y la posibilidad de sepsis.

Existen en el mercado sistemas de administración con filtros incorporados que disminuyen la manipulación y el tiempo de enfermería en la administración. Los equipos de administración en las NP de neonatos deben ser opacos para evitar la peroxidación lipídica ya que estos pacientes son más susceptibles y la velocidad de administración es menor.

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

Si en enfermos hemodinámicamente estables aparecen síntomas de distrés respiratorio, embolia pulmonar o neumonitis intersticial, sin otra causa que lo justifique, se recomienda detener la infusión de la NP y comprobar la ausencia de precipitados si no se están usando filtros que impidan su paso al pacientes

No se debe utilizar la mezcla nutriente parenteral como vía de fármacos excepto en el caso de que existan razones claramente ventajosas. Debería darse prioridad a la administración por otra luz del catéter y, en segundo lugar, en Y siempre que existan estudios que respalden esta práctica (Anexo2).

## 8. CONTROL DE CALIDAD

El farmacéutico ha de asegurar la calidad de las NP elaboradas o manipuladas en el Servicio de Farmacia<sup>55</sup>. La Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales (ASHP) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), en sus recomendaciones responsabilizan al farmacéutico de la correcta preparación de las mezclas de NP, así como del control durante su procesado, y de su producto final<sup>4,56</sup>.

La garantía de calidad se basa en que todas las operaciones se llevan a cabo del modo previsto, y, si hace falta, existe la documentación necesaria para llevar a cabo una nueva evaluación. Este control es retrospectivo, por lo que no es posible evitar las deficiencias en el proceso, pero sirve para identificar puntos con posibilidad de error y por tanto susceptibles de mejora, y para evitar la dispensación de las mezclas de NP que no cumplen con los criterios de calidad establecidos<sup>57,58</sup>.

Control de calidad del producto terminado:

Es importante hacer controles periódicos de la calidad y esterilidad de las NP elaboradas:

- Inspección visual: presencia de partículas, cambios de color, rotura de la emulsión, integridad del cierre de la bolsa.
- Control de componentes: comprobación de envases de aditivos y jeringas usadas para medir aditivos.
- Control gravimétrico: comprobación de que el peso final de la bolsa de NP se encuentra dentro de un margen razonable respecto al peso calculado.
- Análisis físico-químico: determinación del contenido en glucosa, iones, osmolaridad.
- Control microbiológico (ver Anexo 11.3):
  - Filtración
  - Siembra de alícuotas en medio de cultivo líquido.

## 8.1 CONTROL GRAVIMÉTRICO

Una de las estrategias establecidas para el control de calidad del producto final en la elaboración de mezclas de NP es el control o análisis gravimétrico, que consiste en comparar el peso real del producto con el calculado según el volumen y densidad de cada uno de sus componentes<sup>59</sup>.

Es importante tener en cuenta que los errores cometidos con ciertos componentes de estrecho margen terapéutico, como el potasio, pueden tener consecuencias clínicas graves, y puede ser difícil detectarlos con el control gravimétrico del producto final.

La Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMA) establece que el 100% de las mezclas de NP deberán prepararse con un error gravimétrico inferior al 5%<sup>60</sup>.

La Farmacopea de Estados Unidos (USP) establece que el error gravimétrico no debe superarse en  $\pm 5\%$  para volúmenes mayores de 100mL<sup>57,60</sup>.

Existe también bibliografía que referencia un límite para el control gravimétrico de  $\pm 3\%$  en la preparación de mezclas de NP<sup>61,62</sup>.

Así pues, aunque hay divergencias a la hora de establecer los márgenes permitidos para el control gravimétrico de las mezclas de NP, lo más seguro parece ser establecer un margen más estrecho para volúmenes inferiores a 100 mL y quedarse con un límite algo mayor para los volúmenes superiores. Pero hay que destacar que la utilidad de este control gravimétrico es escasa cuando se utilizan frascos completos, ya que estos pueden tener un error de  $\pm 10\%$ .

### Recomendaciones:

- Seguir estrictamente la normativa de preparación de NP.
- Utilizar siempre la jeringa más pequeña que se adecue a la cantidad necesaria de cada producto.

- El error gravimétrico no deberá superar el margen  $\pm 5\%$  para volúmenes mayores de 100ml, y el margen  $\pm 3\%$  para volúmenes inferiores de 100ml.

**Método:**

El método para realizar el control gravimétrico de las mezclas de NP debe realizarse con una balanza electrónica debidamente acondicionada y calibrada y siguiendo los siguientes pasos:

- colocar la bolsa vacía que va a contener la mezcla de NP encima de la balanza
- tarar la balanza y comprobar su estabilización.
- colocar la mezcla de NP una vez elaborada encima del soporte de la balanza
- una vez estabilizado el peso, el resultado se documenta en la hoja de recogida de datos diseñada para tal fin.

## 9. PROGRAMAS INFORMÁTICOS PARA ELABORACIÓN DE NUTRICIONES PARENTERALES

La formulación y elaboración de nutriciones parenterales (NP) implica la realización de cálculos matemáticos, selección adecuada de nutrientes y establecimiento del orden de adición a la bolsa. Además, es responsabilidad del farmacéutico verificar que la composición de cada nutrición es adecuada al tipo de paciente (adulto o pediátrico) y la situación clínica del mismo, así como, validar la compatibilidad de sus componentes en las cantidades prescritas, de forma que sea una formulación segura<sup>63,4</sup>.

Los programas informáticos sirven de herramienta para la validación de las prescripciones, realización de los cálculos, identificación de las preparaciones y gestión de los procesos. Los sistemas computerizados permiten realizar de forma automática o semiautomática los cálculos de las cantidades de soluciones de macro y micronutrientes que deben introducirse dentro de la bolsa de nutrición parenteral. De esta forma se reduce el tiempo empleado en la realización de los cálculos y los posibles errores derivados del cálculo manual<sup>64,65</sup>.

Además estos programas disponen de sistemas de alertas que ayudan a comprobar la estabilidad de la mezcla, detectar posibles incompatibilidades entre sus componentes y posibles desviaciones de las recomendaciones clínicas y de los límites de seguridad que facilitan el proceso de validación farmacéutica.

La información aportada por la tecnología mejora sustancialmente la seguridad del paciente, previene errores de transcripción, cálculo de dosis, errores de elaboración y aporta información basada en recomendaciones clínicas que sirven de ayuda en la toma de decisiones.

Es conveniente que el sistema incluya los dispositivos necesarios para que el facultativo prescriba el tratamiento nutricional directamente en el programa informático, mediante sistemas de prescripción electrónica asistida (PEA) y que disponga de ayudas, que faciliten los procesos de valoración nutricional de los pacientes. Los sistemas de PEA para NP reducen los errores de prescripción,



interpretación y transcripción y ahorra tiempo en la llegada de órdenes de tratamiento, mejorando la eficiencia del circuito prescripción- elaboración- dispensación- administración<sup>65</sup>.

Cada vez existen mas sistemas automatizados que permiten gestionar conjuntamente el seguimiento clínico y analítico del paciente, la transcripción de la prescripción y la elaboración de la NP, mejorando la calidad del proceso.

Es conveniente también, que el programa esté integrado con el sistema de gestión de medicamentos del hospital, permitiendo mejorar la gestión logística y de los recursos y además, ofrezca información, tanto de los costes como de los resultados.

### **Recomendaciones**

Un programa informático para la elaboración de NP debería cumplir una serie de requisitos que mejoren la gestión del proceso en términos de eficiencia, seguridad y calidad. En el Anexo 11.4 se enumeran las características que estos programas deberían tener para la validación de la prescripción y la elaboración de las formulaciones.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Kumpf VJ, Mirtallo JM, Petersen C. Parenteral Nutrition formulations: preparation and ordering. En: Merritt R, DeLegge MH, Holcombe B, Mueller C, Ochoa J, Smith KR, Schwenk WF y Guenter P. Eds American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2005: The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual: 97-107
2. Driscoll D. Hospital pharmacist and total parenteral nutrition: current status and trends. *EJHP Practice*. 2008;14:64-5.
3. Driscoll D., Silvestri A., Bistrain B and Mikrut B. Stability of total nutrient admixtures with lipid emulsions in glass versus plastic packaging. *AJHSP* 2007;64(4):396-403.
4. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Dack G et al. Safe practices for parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:S39-S70.
5. Cardona D. Recomendaciones para un programa de nutrición artificial. *Farm Hosp*. 1996; 20(3):157-160.
6. Driscoll, David F. Compounding TPN Admixtures: Then and Now. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:433-8.
7. Documento de consenso de nutrición pediátrica. Grupo estándares de la SENPE. *Nutr Hosp*. 2007;22 (6):710-9.
8. Albert A, Jiménez Torres V. Formulación de unidades nutrientes parenterales. En: *Mezclas IV y nutrición artificial*. 4ª Edición, Nau Llibres, Valencia 1999: 469-501.
9. Consenso español sobre preparación de mezclas de nutrientes parenterales. Grupo de trabajo Nutricional "Aspectos farmacéuticos de la Nutrición" de la SENPE. Disponible en: <http://www.senpe.com/grupos/farmacia.htm> Consultado 01/08/2008.
10. Schoder A M. Total parenteral nutrition problems in compatibility and stability. *EJHP Practice*. 2008; 14:65-7.
11. Balet Duat MA, Cardona Pera D. Oxidación de los lípidos contenidos en la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*. 2000; 15(4):140-7.

12. Jiménez NV. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 4ªed. Valencia. Convaser, C.E.E.; 1999. P.469-496.
13. Allowood M. Compatibility and stability of TPN mixtures in big bags. J Clin Hosp Pharm 1984; 9:181-198.
14. Driscoll DF. Total nutrient admixtures: theory and practice. Nutrition in Clinical Practice 1995; 10:114-119.
15. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2005; 8:297-303.
16. 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.
17. 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.
18. Khalidi N, Btaïche IF, Kovacevich DS. Editores. Parenteral and enteral nutrition manual. The University of Michigan Hospitals and Health Centers. USA. 2003.
19. Mohler PA, Banakar U. Issues in contemporary drug delivery. Pharm Technol. 1992; 8:6-19
20. Food and Drug Administration. Safety Alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Am J Hosp Pharm. 1994;51:1457-8.
21. Hanning RM, Mitchell MK, Atkinton 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.
22. Raupp P, Kries RV, Pfahl HG, Manz F. Glycero-vsGlucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: Evaluation of calcium/phosphorus compatibility. J Parent Ent Nutr 1991;15:469-473.

23. Ronchera-Oms CL, Jimenez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr.* 1995;14:373-380.
24. Parikh MJ, Silvestre AS, Bistrain BR, Driscoll DF. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62:1177-83.
25. Brown R, Quercia RA, Sigman R. Total nutrient admixtures: a review. *J Parent Ent Nutr* 1986; 10: 650-658.
26. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; (65): 73-80.
27. 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.
28. Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 14th ed. Bethesda, Maryland: ASHP; 2007.
29. 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.
30. 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.
31. Martínez MJ. Estabilidad y compatibilidad en mezclas nutrientes parenterales. *El Farmacéutico de Hospitales*. 1995; 61: 26-42.
32. Lewis JS. Justification for use of 1.2 micron end line filters on total nutrient admixtures. *Hosp Pharm* 1993; 28:658-697.
33. Feroni LA, Rochat MH, Trouiller P, Calop JY. Particle contamination in ternary nutritional admixture. *Journal of Parenteral Science and technology* 1993; 47(6):311-314.

34. Ball PA, Bethune K, Fox R, Ledger R, Barnett MI. Particulate contamination in parenteral nutrition solutions, still cause for concern. *Clin Nutr.* 1999; 18 S1:14-15.
35. Walpot H, Francke RP, Burchard WG, Mueller FG, Kalff G. Particulate contamination of intravenous solution and drug additives during long term intensive care. *Anesthesist* 1989; 38:544-548.
36. Perrone S, Salvi G, Bellieni CV, Buonocore G. Oxidative stress and nutrition in the preterm newborn. *J Pediatr Gastroenterol* 2007; 45:S178-S182.
37. Yeung MY. Influence of early postnatal nutritional management on oxidative stress and antioxidant defense in extreme prematurity. *Acta Paediatrica* 2006; 95:153-163.
38. 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. *Pediatr* 1995; 126:785-90.
39. Dupont IE. Peroxidation of lipid emulsions: effects of changes in fatty acid pattern and  $\alpha$ -tocopherol content on the sensitivity to peroxidative damage. *Clin Nutr.* 1999; 18(2):113-116.
40. Pironi L, Guidetti C, Fasano C, Bersani G, Paganelli F, Merli C, Pizzoferrato A, Miglioli M. Lipoperoxidability of lipid emulsions in all in one bags for parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2000; 19:58.
41. Steger PJ, Muhlebach SF. Lipid peroxidation of i.v. lipid emulsions in TPN bags: the influence of tocopherols. *Nutrition.* 1998 Feb; 14(2):179-85.
42. Silvers KM, Sluis KB, Daerlow BA, Mcguill F, Stocker R, Winterbourn CC. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparation to Intralipid. *Acta Paediatr* 2001; 90:242-249.
43. Balet A, Cardona D, Jane S, Molins-Pujol AM, Sanchez Quesada JL, Gich I, Mangues MA. Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(2):85-91.

44. 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. *J Parent Ent Nutr* 2000;24:37-41
45. Such A, Sánchez C, Gomis P, Herreros de Tejada A. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* (en prensa)
46. Gomis P, Miguélez S, Navarro JA, Estenoz J, Alegre E, Moreno JM, et al. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral: comparación de bolsas multicapa frente a unicapa. *Nutr Hosp.* 1996;11:259-64.
47. 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.
48. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Richard C. Assesment 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.
49. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusión. *Clin Nutr.* 2000; 19(5):339-42.
50. 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.
51. Inaraja MT, Castro I, Martínez MJ. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral. En: Gamundi Planas MC, coordinadora. *Farmacia Hospitalaria. Tomo I.* Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p.487-506.
52. Nadal Llover M, Estelrich Latrá J, Cardona Pera D. Review of stability of drugs with total parenteral nutrient admixtures. *Clinical Nutrition.* En prensa.
53. Guenther P, Hicks R, Simmons D, Crowley J, Croteau R, Gosnell C and Vanderveen T. Enteral Feeding Misconnections: A Consortium Position

- Statement. The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety. May 2008.
54. Sentinel Event Alert. The Joint Commission, Issue 39, April 11,2008. Disponible en [http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea\\_39.htm](http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_39.htm) Consultado 01/08/2008.
55. Grupo de Trabajo de la SEFH. Código De ética y Deontología Farmacéutica. Sección II. 2001.
56. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. Am J Hosp Pharm 2000;57:1343-1348.
57. Total parenteral nutrition/total nutrient admixture. USP DI Update, vol I and II. USP convention Inc, Rockville, MD, 1996:66-71.
58. Quintana I, Martínez G, López A. Control gravimétrico en la nutrición parenteral. Nutr. Hosp. 2003; 18(4): 215-221.
59. Note for guidance on manufacturing of the finished dosage form. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1995; document QWP/486/95.
60. Fishwick J, Murphy C, Reisenberg M. Weight-based accuracy of parenteral nutrient solutions prepared with an automated compounder. Am J Health-Syst Pharm. 1997; 54:678-679.
61. Allan Flynn E, Pearson R, Barker K. Observational study of accuracy in compounding iv admixtures at five hospital. Am J Health-Syst Parm. 1997; 54: 904-912.
62. Santó Font MM, Lacasa Díaz C, Fraile Gallart MJ. Programa de garantía de calidad en el Servicio de Farmacia del Hospital de Barcelona. Farm Hosp. 1998; 22(5): 241-248.
63. Calvo MV et al. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado. Farm. Hosp. 2007; 31:177-191.

64. T. Bermejo Viñedo. Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. *Nutri. Hosp.* 2005; 20: 173-181.
65. Puangco MA, Nguyen HL, Sheridan MJ. Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. *J Am Diet Assoc* 1997; 97(3): 258-261.



## 11. ANEXOS:

### ANEXO11.1: DISPOSITIVOS AUTOMÁTICOS DE LLENADO.

Los dispositivos automáticos de llenado combinan la tecnología de las bombas gravimétricas y volumétricas.

Las bombas volumétricas poseen una alta velocidad de llenado, calculando el volumen de fluido a transferir según el diámetro interno, la longitud de las líneas de transferencias utilizadas, la viscosidad del fluido, y la precisión del mecanismo de transferencia. El dispositivo debe ser calibrado antes de su uso y chequeado y ajustado periódicamente. Las bombas gravimétricas miden el volumen de fluido a transferir según el peso. El fluido pesado se estima según el volumen previsto, multiplicado por la densidad del fluido para determinar una masa por el volumen<sup>1</sup>.

Los ACDs (Automated Compounding Devices) deberían poseer las siguientes características<sup>1,2</sup>:

- Una precisión del +/-5%.
- De 10 a 24 posibles fuentes de llenado, con sistemas cerrados y previamente esterilizados.
- Utilización de códigos de barras (existe normativa, como la US Food and Drug Administration -FDA- Barcoding Final Rule) en la prescripción del paciente, en los contenedores utilizados, en los contenedores finales, facilitando la trazabilidad de lotes de ingredientes, caducidades y volúmenes utilizados. Sin embargo los componentes de las NP todavía no vienen identificados por código barra con lote y caducidad en nuestro país.
- Disponer de una base de datos definida por los usuarios y basada en estos parámetros:
  - Denominación de los ingredientes.
  - Número NDC/ ID producto
  - Código de barras.
  - Volumen del contenedor fuente utilizado.

- Familia de componentes: aminoácidos, glucosa, emulsiones lipídicas, calcio
  - Densidad
  - Secuencia de elaboración.
- Disponer de un interfaz gráfico de usuario amigable provisto de pantalla táctil.
  - Disponer de un sistema gráfico de avisos para informar de errores en el llenado, fallos en los sistemas de transferencia o existencia de contenedores vacíos.
  - Conexión a red informática e integración con el sistema informático de gestión, para minimizar errores asociados.
  - Los ingredientes incompatibles deberían estar situados lo más separados posible.
  - Respetar el formato estándar del etiquetado determinado en el centro.
  - El programa informático debe poseer información sobre compatibilidad fisicoquímica de los componentes, así como información clínica.

### **Validación del equipo**

La empresa validará el funcionamiento del programa informático utilizado y la capacidad del llenado volumétrico y gravimétrico del equipo para asegurar el correcto funcionamiento. Deberá certificarse anualmente. Pero esta validación no asegura que se trabaje en condiciones estériles<sup>3</sup>.

Será necesaria la validación de la técnica aséptica utilizada por el personal elaborador para cada ACD utilizado, según procedimientos normalizados de trabajo. Este procedimiento de verificación debería formar parte de la certificación anual del personal elaborador<sup>3</sup>.

Todo cambio en el equipo de elaboración requerirá nueva validación, como por ejemplo cambio de ubicación, etc.

## **Mantenimiento del equipo**

Cualquier componente del equipo debe encontrarse en adecuadas condiciones de mantenimiento, y debe ser rutinariamente calibrado. Un mantenimiento o uso incorrecto puede tener un impacto importante en la calidad e integridad del producto final. Se deben seguir las recomendaciones de la empresa sobre el uso y cuidado de los equipos y ante cualquier duda consultar el manual del operador<sup>2,3</sup>.

Deben existir políticas y procedimientos escritos para la utilización y mantenimiento de ACDs en los que se indiquen el personal responsable de las operaciones de mantenimiento, puesta en marcha y elaboración<sup>2,3</sup>.

Debe existir un plan de contingencia que haga posible la elaboración de las NP en el caso del que el ACS no funcione correctamente<sup>2,3</sup>.

La instalación adecuada es también un punto crítico para una correcta operación, tanto de las líneas de llenado, como de las condiciones externas (localización, temperatura)<sup>1,2,3</sup>.

La empresa suministradora deberá dar cobertura 24 horas, asegurándose de mantener actualizadas adecuadamente las versiones del programa informático, así como informar e instruir del adecuado funcionamiento y mantenimiento del sistema<sup>1,2,3</sup>.

## **Calibrado**<sup>1,2,3</sup>

La calibración del equipo es un proceso que permite que el ACD valide su tolerancia interna y asegura las condiciones de funcionamiento óptimo.

Debe existir un método de calibración y verificación de la precisión del dispositivo. La precisión del aparato debe estar comprendida entre el 5% de las cantidades programadas, y debería verificarse para cada ingrediente.

La mayoría de los ACD poseen sistemas que controlan los límites de control predefinidos, activando una alarma si estos límites se exceden, de forma que estas alarmas necesitan la intervención del operador para restituir el equipo siguiendo

procedimientos preestablecidos. Si el proceso de restitución no finaliza correctamente no es posible utilizar el sistema hasta que no sea revisado por personal cualificado.

Las operaciones de calibración serán documentadas y validadas diariamente.

### **Formación del personal elaborador**

Se recomienda que el personal elaborador este entrenado y familiarizado con cada pieza del equipo antes de utilizarlo. Deberán existir procedimientos normalizados de trabajo al respecto.

Los ACDs deberán utilizarse según las recomendaciones de la empresa responsable. Los manuales de utilización facilitados por la empresa deben estar disponibles para su revisión en caso de dudas con respecto a su adecuado cuidado, mantenimiento y funcionamiento. Este manual debería utilizarse para crear procedimientos normalizados de trabajo respecto a la formación, en el que aparezca identificado el personal responsable, el tipo de tarea a realizar y la descripción de la tarea.

Toda acción formativa deberá quedar registrada.

### **Limpieza, mantenimiento y almacenamiento<sup>1,2,3</sup>**

El ACD debe ser adecuadamente limpiado para su correcto funcionamiento. Deberán existir procedimientos normalizados de trabajo al respecto.

Los restos de productos (dextrosa, aminoácidos y electrolitos) pueden dañar los equipos. El mantenimiento rutinario o preventivo debería ser realizado sólo por personal adecuadamente entrenado.

En cuanto al almacenamiento, debe evitarse someter el equipo a temperaturas extremas, campos electromagnéticos u otra fuente de interferencias electrónicas, para prevenir alteraciones en el funcionamiento del equipo.

**Validación y control de calidad** <sup>1,2,3</sup>

Deben existir procedimientos escritos sobre el control de calidad del proceso de elaboración y del producto final, definiéndose límites para cada proceso así como medidas correctivas a realizar en caso de no conformidad. Se realizará y se registrará diariamente:

El responsable farmacéutico debe verificar:

- Los datos introducidos en el dispositivo de llenado.
- La precisión del dispositivo
- Que los ingredientes sean correctos
- La correcta cantidad de los ingredientes
- La secuencia de aditivación no podrá ser alterada sin el consentimiento del farmacéutico responsable.
- El ACD no podrá ser utilizado para elaborar otro tipo de productos

En el producto final:

- Pesar y verificar visualmente el producto final.
- Realizar análisis gravimétricos para valorar indirectamente la exactitud de distintos ingredientes en especial el potasio u otras sustancias con estrecho margen de error.

En general el farmacéutico debería definir el tipo de alarmas a utilizar en los programas informáticos, el umbral de variación permitido para el volumen o la cantidad programada, y como interpretar los informes emitidos por el equipo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kastango E. Using ACDs in the practice of Pharmacy. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2005; 9 (1):15-21.
2. American Society of Health-System Pharmacist. ASPH guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. Am J Health-Syst Pharm. 2000;57:1343-8.

3. Parenteral Nutrition Compounding: Assessing the Relationship between Accuracy and Clinical Significance. A Symposium held December 8, 2004, in conjunction with the ASHP Midyear Clinical Meeting.

## **ANEXO 11.2: ESTABILIDAD DE FÁRMACOS CON MEZCLAS TERNARIAS EN ADULTOS.**

La finalidad de esta revisión es estudiar la estabilidad físico-química de los fármacos que se administran en "Y" o en mezclas ternarias.

Se estudian tanto la estabilidad física (rotura de la emulsión..) por centrifugación, contaje de partículas, microscopia óptica, espectroscopia de correlación fotónica.., como la estabilidad química del fármaco con el volumen de NP correspondiente, tanto en la administración en "Y" como en mezclas ternarias.

Las tablas constan de los siguientes datos:

- Fármaco en estudio.
- pH de las ampollas o viales después de la disolución con su disolvente
- Concentración final del fármaco en la mezcla ternaria cuando se incluye dentro de la NP o referida al volumen de NP administrada conjuntamente con el fármaco cuando se administra en "Y".

- Método de recogida de la muestra:

a) Método de centrifugación: Se realiza mezclando 1:1 fármaco con la nutrición parenteral total (NPT) y centrifugación a 15.000 xg durante 20 minutos.

b) Método clínico: Se realiza siguiendo el mismo proceso de administración de enfermería. p.e. pasar en "Y" el microgotero con el fármaco en estudio durante 20 minutos con la NPT, y analizar "in vitro" tanto física como químicamente el volumen recogido en los 20 minutos de administración.

- Estudio de estabilidad realizado por métodos tanto físicos como químicos.
- Resultados:
  - Compatible, tanto física como químicamente.
  - Precipitación del fármaco.
  - Rotura de la emulsión.
- Fuente de emulsión lipídica al 20% utilizada en la NPT. Todos los estudios analizados se han realizado a esta concentración original lipídica.

- Técnica de estudio físico en el tamaño de las partículas lipídicas (han de contener  $\leq 0,4\%$  de partículas mayores de 5 micras).

- Referencias bibliográficas.

**Tablas:**

- Fármacos compatibles e incompatibles al administrar en "Y" con la NPT (Tabla 1)

- Fármacos con controversia en la estabilidad al ser administrados en "Y" con la NPT (Tabla 2).

- Fármacos compatibles en la NPT (Tabla 3).

- Fármacos con controversia sobre la estabilidad en la NPT (Tabla 4).

**Recomendaciones**

- La mejor situación de estabilidad del fármaco administrado en "Y" con la mezcla ternaria se cumple cuando la muestra se ha recogido siguiendo los criterios clínicos (se sigue la misma pauta de administración de enfermería) y la estabilidad es tanto química, del fármaco mezclado con el volumen correspondiente de la NPT, como física de la emulsión.

- El método analítico único de centrifugación (mezcla de volumen de NPT y fármaco 1:1), sólo analiza la posible rotura de la emulsión pero no valora estabilidad química.



Tabla 1. Fármacos compatibles e incompatibles al administrar en "Y" con NPT.

Fármaco	pH <sup>a</sup>	Concentra- cion final (mg/mL)	Método recogida muestra	Estudio estabilidad	Resultados	Fuente lipídica 20% en la NPT	Técnica de estudio tamaño partícula lipídica	Referencia
Aciclovir Na	7,2	3,5	Centrifugación	Físico	Precipitación	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
		3,5	Centrifugación	Físico	Precipitación	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Examen visual Microscopia óptica Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Ampicilina sódica	8-10	14,8	Clinico(a pasar en10 min.)	Físico/ Químico	Compatible	Lipofundina®	<b>Contaje</b> _____ <b>por</b> <b>Coulter®</b>	4
		10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
Ampicilina sódica- sulbactam sódico	8-10	10/5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
Anfotericina B convencional	6-8	0,3	Centrifugación	Físico	Precipitación	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
		0,3	Centrifugación	Físico	Precipitación en todas las emulsiones lipídicas	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Examen visual Microscopia óptica Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Albúmina	6,4- 7,4	100	Centrifugación	Físico	Precipitación en todas las emulsiones lipídicas	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Examen visual Microscopia óptica Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Aztreonam	4,5-	40	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®;	Examen visual	1

	7,5					Liposyn III®		
Bumetanida	6,8-7,8	0,02	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Buprenorfina HCl	3,5-5,5	0,02	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Butorfanol tartrato	3-5,5	0,02	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Carboplatino	5-7	2,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cefazolina sódica	4,5-6	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cefoperazona sódica	4,5-6,5	20	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cefonicida sódica	3,5-6,5	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cefotaxima sódica	5-7,5	14	Clinico (a pasar en 20 min).	Físico/Químico	Compatible	Lipofundina®	<u>Contaje por Coulter®</u>	4
	4,5-6,5	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cefotetan sódico	4,5-6,5	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cefoxitina sódica	4,2-7	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ceftazidima sódica (con CO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> )	5-8	20	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ceftazidima sódica (con CO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> )	5-8	14,1	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/Químico	Compatible	Lipofundina®	<u>Contaje por Coulter®</u>	5
Ceftizoxima sódica	6-8	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ceftriaxona sódica	6,7	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cefuroxima sódica	6-8,5	15	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Clorpromazina HCl	3-5	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cimetidina HCl	3,8-6	6	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ciprofloxacino	3,3-4,6	1,8	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/Químico	Compatible	Lipofundina®	<u>Contaje por Coulter®</u>	6
	3,3-3,9	0,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Cisplatino	3,5-	0,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ;	Examen visual	1

	5,5					Liposyn III®		
Clindamicina fosfato	5,5-7	5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ciclofosfamida	3-7,5	5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Citarabina	5	25	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Dexametasona fosfato sódico	7-8,5	0,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Dexketoprofeno Trometamol	7,5	0,48 0,45	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/ Químico	Compatible	Lipofundina®	Espectroscopia Correlación Fotónica	7
Digoxina	6,8- 7,2	0,125	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Difenhidramina ClH	5-6	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Dobutamina HCl	2,5- 5,5	2	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Doxorubicina HCl	3,8- 6,5	1	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Doxiciclina	1,8-3	0,5	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Droperidol	3-3,8	0,2	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Enalaprilato	6,5- 7,5	0,05	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Famotidina	5-5,6	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Fentanilo citrato	4-7,5	0,025	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Fluconazol	4-8	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Fluorouracilo	9,2	8	Centrifugación	Físico	Precipitado con Liposyn III®	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Furosemida	8-9,3	1,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Galio nitrato	6-7	0,2	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ganciclovir sódico	11	10	Centrifugación	Físico	Precipitado	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	<u>Examen visual</u>	1
Gentamicina Sulfato	3-5,5	0,9	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/ Químico	Compatible	Lipofundina®	<u>Contaje por Coulter®</u>	4
		20	Clinico (a pasar en 6h.)	Físico/ Químico	Compatible	Intralipid®	Microscopia óptica	8

Haloperidol	3-3,6	0,1	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Hidromorfona HCl	4-5,5	0,25	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Hidroxizina HCl	3,5-6	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ifosfamida	6	12,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Insulina	7-7,8	0,5U/mL	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	
Folinato cálcico (Leucovorin)	8,1	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Levorfarnol tartrato	4,3	0,25	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Lorazepam <sup>b,c</sup>	6,4	0,05	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Manitol	4,5-7	7,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Meperidina HCl	3,5-6	2	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Meropenem	7,3-8,3	10	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
		10	Centrifugación	Físico	Compatible con todas las fuentes lipídicas	Intralipid® ; Lipovenos® ; Clinoleic® ; Soyacal® ; Lipofundina® ; Ivelip®	Espectroscopia Correlación Fotónica	9
Mesna	6,3-8,5	5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	<u>Examen visual</u>	1
Metamizol	6,6	21,6	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/Químico	Compatible	Lipofundina® 20%	Espectroscopia Correlación Fotónica	10
Metotrexato sódico	8,5	7,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Metilprednisolona sódica succinato	7-8	2,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Metoclopramida HCl	3-6,5	2,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1

Metronidazol	4,5-7	2,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
		3,5	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/Químico	Compatible	Lipofundina®	Contaje por Coulter®	5
<b>Mezlocilina disódica</b>	4,5-8	20	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Miconazol	3,7-5,7	1,75	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Midazolam HCl	3	1	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
		1	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión y gotas de aceite	Intralipid® ; Lipovenos® ; Clinoleic® ; Soyacal® ; Lipofundina® ; Ivelip®	Examen visual. Microscopía óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Micofenolato de mofetilo HCl <sup>d</sup>	3,3	3	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión con Ivelip® y Soyacal® Precipitado en todas las muestras	Intralipid® ; Lipovenos® ; Clinoleic® ; Soyacal® ; Lipofundina® ; Ivelip®	Microscopía óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica.	9
		3,8	2,37 y 2,06	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/Químico	Pérdida química > 10% Precipitación	Lipofundina®	Espectroscopia Correlación Fotónica
<b>Nalburfina HCl</b>	3,5	5	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Netilmicina sulfato	3,5-6	2,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Nitroglicerina <sup>c,e</sup>	3-6,5	0,2	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Octeotrido acetato	3,9-4,5	5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Ofloxacina	3,5-5,5	2	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Omeprazol	10	0,3	Clinico (a pasar en 30min).	Físico/Químico	Compatible	Lipofundina®	Espectroscopia Correlación Fotónica	12
		0,4	Centrifugación	Físico	Compatible con todas las fuentes lipídicas	Intralipid® ; Lipovenos® ; Clinoleic® ; Soyacal® ; Lipofundina® ; Ivelip®	Examen visual. Microscopía óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3

Ondansetron HCl	3,3-4	0,5	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Paclitaxel <sup>f</sup>		0,6	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Pamidronato	--	0,115	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión en todas las fuentes lipídicas	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	9
Pantoprazol	9-10	0,4	Centrifugación	Físico	Compatible con todas las fuentes lipídicas	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Examen visual. Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Paracetamol	5,28	7	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/ Químico	Compatible	Lipofundina®	Espectroscopia Correlación Fotónica	13
Penicilina G Na	6-7,5	2.9/1,7 UI/mL	Clinico (a pasar en 30 min)	Físico/ Químico	Compatible	Lipofundina®	<u>Contaje por Coulter®</u>	14
Pentobarbital sódico <sup>c,e</sup>	9,5	2,5	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Fenobarbital sódico	8,5-10,5	2,5	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Piperacilina sódica	5,5	20	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Proclorperazina edisilato	4,2-6,2	0,25	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Prometazina HCl	4-5,5	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Propofol <sup>g</sup>	4,5-6,6	1	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión en todas las fuentes lipídicas	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	9
Ranitidina HCl	6,7-7,3	1	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Bicarbonato sódico	7-8,5	0,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Nitroprusiato sódico	3,5-6	0,2	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Tacrolimus <sup>e,h</sup>	2-6	0,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Tetraciclina HCl	1,8-3,8	6	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Travamulsion® (2)	FACS flow cytometer <sup>1</sup>	15
Ticarcilina disódica-clavulanato potásico	5,5-7,5	15,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II® ; Liposyn III®	Examen visual	1
Tobramicina sulfato	3-6,5	20	Clinico (a pasar en 20 min).	Físico/ Químico	Compatible	Intralipid®	<u>Microscopia óptica</u>	8

	2,5		Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	<u>Examen visual</u>	1
Tramadol HCl	6,24	1	Centrifugación	Físico	Compatible con todas las fuentes lipídicas	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Trimetoprim-sulfametoxazol	10	0,4-4	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
		5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
Vancomicina HCl	2,5-4,5	5	Centrifugación	Físico	Compatible con todas las fuentes lipídicas	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Zidovudina	5,5	2	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	<u>Examen visual</u>	1

<sup>a</sup> pH fármaco

<sup>b</sup> Contiene polietilenglicol 400

<sup>c</sup> Contiene propilenglicol

<sup>d</sup> Contiene polisorbato 80

<sup>e</sup> Contiene etanol

<sup>f</sup> Contiene aceite de ricino polietoxilado (cremophor EL®)

<sup>g</sup> Disuelto en la emulsión lipídica 100% de aceite de soja (Intralipid® 10%)

<sup>h</sup> Contiene aceite de ricino polioxietilhidrogenado.

- (1) FACS flow cytometer: "Fluorescence Activated Cell Sorter". La citometría de flujo es la caracterización de las células individuales que pasan a través a alta velocidad a través de un rayo láser.
- (2) Emulsiones lipídicas 100% aceite de soja: Intralipid® (Fresenius-Kabi); Liposyn III. (Hospira); Travamulsion® (Baxter); Lipovenos® (Fresenius-Kabi); Soyacal® (Grifols), Ivelip® (Baxter)
- (3) Emulsiones lipídicas 50% aceite de soja + 50% otro tipo de emulsión: Lipofundina®(50% LCT + 50% MVT). Braun; Liposyn II (50% LCT + 50% aceite cártamo). Hospira.
- (4) Emulsiones lipídicas que contienen aceite de oliva: Clinoleic®. (Baxter)

Tabla 2. Fármacos con controversia en la estabilidad al ser administrados en "Y" con NPT

Fármaco	pH <sup>a</sup>	Concentra- cion final (mg/mL)	Método recogida muestra	Estudio estabilidad	Resultados	Fuente lipídica 20% en la NPT	Técnica de estudio tamaño partícula lipídica	Referencia
Amicacina Sulfato	3,5- 5,5	5,32	Clinico (a pasar en 30 min).	Físico/ Químico	Compatible	Lipofundina®	Contaje por Coulter®	6
		125	Centrifugación	Físico/ Químico	Rotura emulsión	Intralipid®	Microscopia óptica	8
		25	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid®	Microscopia óptica	14
Cyclosporina A <sup>b,c</sup>	8,05	0,16	Clinico (a pasar en 12h).	Físico/ Químico	Compatible	Intralipid®	Contaje por Coulter®	16
		2,5	Centrifugación	Físico	Precipitado depende de la composición de la NPT	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
		2,5	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión en todas las fuentes lipídicas. Formación de gotas de aceite con: Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
		0,75	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid®	Microscopia óptica	14
Heparina Sódica	5-8	50U/mL	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
		50U/mL	Centrifugación	Físico	Compatible con todas las fuentes lipídicas , excepto Lipofundina® 20% (precipitación contradictoria).	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2, 3
		250U/mL	¿?	Físico	No precipitación	Intralipid®	<b>Microscopia óptica</b>	14



Dopamina HCl	2,5-5	1,6	Centrifugación	Físico	Precipitación inmediata. Depende de la composición de la NPT.	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
		2	Centrifugación	Físico	Compatible con todas las fuentes lipídicas , excepto Soyacal® (rotura de la emulsión y formación de gotas de aceite)	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	2,3
Granisetron HCl	4,7-7,3	0,75	Centrifugación	Físico	Rotura de la emulsión con: Lipofundina®;Clinoleic®; Structolipid®; Soyacal® Compatible con: Ivelip®; Intralipid®	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	9
		0,025	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
Imipenem-Cilastatina sódica	6,5-8,5	10	Centrifugación	Físico	Precipitación y rotura emulsión con: Lipofundina® Compatible con: Ivelip®; Clinoleic®; Structolipid®; Soyacal®; Intralipid®	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	9
		5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
Morfina Sulfato	2,5-6,5	7,5	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
		0,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1
<b>Piperacilina-</b> Tazobactam	4,5-6,8	10/1,25	Centrifugación	Físico	Rotura emulsión con: Lipofundina®;Structolipid®; Intralipid®. Compatible con: Ivelip®; Clinoleic®; Soyacal®	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica. Espectroscopia Correlación Fotónica	9
		20/2,5	Centrifugación	Físico	Compatible	Intralipid® ; Liposyn II®; Liposyn III®	Examen visual	1

Zoledronato	6,37	0,035	Centrifugación	Físico	Rotura de la emulsión y precipitación con: Clinoleic®; Structolipid®; Lipofundina®;Soyacal®; Ivelip® Compatible con: Intralipid®	Intralipid®; Lipovenos®; Clinoleic®; Soyacal®; Lipofundina®; Ivelip®	Microscopia óptica.	9
-------------	------	-------	----------------	--------	---	--	---------------------	---

<sup>a</sup> pH del fármaco

<sup>b</sup> Contiene etanol.

<sup>c</sup> Contiene aceite de ricino polietoxilado (cremophor EL®)

(1) Emulsiones lipídicas 100% aceite de soja: Intralipid® (Fresenius-Kabi); Liposyn III. (Hospira); Travamulsion® (Baxter); Lipovenos® (Fresenius-Kabi); Soyacal® (Grifols), Ivelip® (Baxter)

(2) Emulsiones lipídicas 50% aceite de soja + 50% otro tipo de emulsión: Lipofundina® (50% LCT + 50% MVT). Braun; Liposyn II (50% LCT + 50% aceite cártamo). Hospira.

(3) Emulsiones lipídicas que contienen aceite de oliva: Clinoleic®. (Baxter)

Tabla 3. Compatibilidad de fármacos en NPT

Fármaco	pH <sup>a</sup>	Concentracion final (mg/mL)	Resultados	Fuente lipídica 20% en la NPT	Técnica de estudio tamaño partícula lipídica	Referencia
Aminofilina	8,6-9	0,5mg/mL	96 horas a temperatura ambiente y nevera 4-8°C	Intralipid®	Examen visual	17
		0,628 and 0,283 mg/mL	24 horas a temperatura ambiente	Intralipid®	Contaje por Coulter®	18
		0,164 mg/mL	5 días(96h nevera 4-8°C + 24h temperatura ambiente)	Lipofundina®	Turbiscan® analysis(2) (Multiple light scattering)	19
Ciclosporina A <sup>b,c</sup>	8,05	0,120 mg/mL	48 horas temperatura ambiente	Intralipid®	Contaje por Coulter®	16
Cimetidina	3,8-6	0,4 y 0,9 mg/mL	72 horas a temperatura ambiente	Intralipid®	Contaje por Coulter®	20
		0,4, 0,8 , 1,2 mg/mL	24 horas a temperatura ambiente	Travamulsion®	FACS flow cytometer	21
		0,45 mg/mL	48 horas a temperatura ambiente	Intralipid® LyposinIII®	Contaje por Coulter®	22
Digoxina	6,8-7,2	0,125 mcg/mL	96 horas a temperatura ambiente y nevera 4-8°C	Intralipid®	Contaje por Coulter®	23
Famotidina	5-5,6	20 and 40 mcg/mL	72 horas/ a temperatura ambiente	Intralipid®	Contaje por Coulter®	24
		20 mcg/mL	48 horas a temperatura ambiente	Intralipid® LyposinIII®	Contaje por Coulter®	22
		20 mcg/mL	Se estudió solo 24h a temperatura ambiente	Intralipid®	Examen visual	25
		30 and 75 mcg/mL	48 horas ( 24h a 4°C + 24h temperatura ambiente)	Intralipid®	FODA (Fiber-optic Doppler anemometry). HIAC particle-size analyzer (3)	26
Insulina	7-7,8	20 UI/L	24 horas a temperatura ambiente	Intralipid®	Examen visual	27
		12- 21,3 UI/L	Estudio solo de 24hours a 4°C: > 92%. Simulación de infusión durante 24 horas a temperatura ambiente, se recupera: >92%.	Intralipid®	Contaje por Coulter®	28
Metilprednisolona sódica	5,8	25, 62,5 &125 mcg/mL	Estudio hasta 7 días en nevera a 4-8°C + 24 h temperatura ambiente	Medialipide®	Contaje por Coulter®	29
Octeotrido	3,9-4,5	0,45 mcg/mL	2 estudios:24 horas temperatura ambiente y 7 días en nevera 4-8°C	Intralipid®	Contaje por Coulter®	30

Omeprazol	10	0,04 mg/mL	Solo 12 horas estable químicamente a temperatura ambiente.	Lipofundina®	Espectroscopia Correlación Fotónica	12
Ondasetron HCl	3,3- 4	0,03 & 0,3 mg/mL	48 horas temperatura ambiente.	Liposyn II®	Examen visual	31
Ranitidina HCl		50 & 100 mcg/mL	Solo 12 horas estable químicamente a temperatura ambiente	Intralipid®	Contaje por Coulter®	32
	6,7- 7,3	50 & 100 mcg/mL	24 horas temperatura ambiente.	Intralipid®	Contaje por Coulter®	33
		75 mcg/mL	24 horas temperatura ambiente	Intralipid® ; LyposinIII®	Contaje por Coulter®	22
		100 mcg/mL	Estudio de solo 24 horas: a temperatura ambiente se recupera >99%.	Lipofundina®	Contaje por Coulter®	34

<sup>a</sup> pH fármaco

<sup>b</sup> Contiene etanol

<sup>c</sup> Contiene aceite de ricino polietoxilado (cremophor EL®)

(2) Turbiscan, utiliza el "multiple lighth scattering" a través de un rayo de luz detecta los rayos que se transmiten a través de una suspensión y los que los reflejan. El scanner de lectura es vertical y puede medir partículas entre 0,05-5000 micras.

(3) Fiber-optic Doppler anemometry (FODA). Ha sido utilizado para medir la velocidad de la sangre, Puede medir diámetro de partículas en sistemas polidispersos. Es parecido al contaje por Coulter.

(5) Emulsiones lipídicas 100% aceite de soja: Intralipid® (Fresenius-Kabi); Liposyn III. (Hospira); Travamulsion® (Baxter); Lipovenos® (Fresenius-Kabi); Soyacal® (Grifols), Ivelip® (Baxter)

(6) Emulsiones lipídicas 50% aceite de soja + 50% otro tipo de emulsión: Lipofundina® , Medialipide® (50% LCT + 50% MVT). Braun; Liposyn II (50% LCT + 50% aceite cártamo). Hospira.

(7) Emulsiones lipídicas que contienen aceite de oliva: Clinoleic®. (Baxter)

Tabla 4. Fármacos con controversia en la estabilidad en la NPT.

Fármaco	pH <sup>a</sup>	Concentracion final (mg/mL)	Resultados	Fuente lipídica 20% en la NPT	Técnica de estudio tamaño partícula lipídica	Referencia
Somatostatin	6,22	3 mcg/mL	Permanece estable a 0,4-0,7 mcg/mL en vidrio o en EVA. durante 24 horas a temperatura ambiente.	Intralipid®	Examen visual	35
		1,91 mcg/mL	Estable 50 días en la nevera a 4-8°C y 35 días a temperatura ambiente	Intralipid®	Examen visual	36

<sup>a</sup> pH fármaco

**BIBLIOGRAFIA**

1. Trissel LA, Gilbert DL, Martínez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. JPEN 1999; 23(2): 67-74.
2. Gonzalo L, Del Pozo A, Massó-Muniesa J, Soy D, Juste JL., Pérez-Cebrián M, Adrover M, Ribas J. Compatibility of drugs with total nutrient admixtures using a centrifugation method. Clin Nutr 2000(1); 19: 59.
3. Gonzalo L, Del Pozo A, Masso J, Pérez-Cebrián M, Sotoca JM, Creus N, Noguera A, Ribas J. Compatibilidad física de medicamentos con nutrición parenteral con lípidos: influencia de la emulsión lipídica empleada. Nutr Hosp 2001; 16(1): 8.
4. Sabin P, Monterde J, Cardona D, Lorente L, Pastor C. Incompatibilidades entre medicamentos y mezclas de nutrición parenteral. Estudio preliminar. Farm Clin 1985; 2(3): 12-20.
5. Jiménez I, Cardona D, Queraltó JM, Pastor C, Bonal J. Estabilidad "in vitro" de ceftazidima y metronidazol administrados en "Y" con dos nutriciones parenterales totales de diferente pH. Nutr Hosp 1990; 5(S): 30.
6. Balet A, Cardona D, Pastor C, Márquez M. Estabilidad in vitro de la amicacina y ciprofloxacina administradas en "Y" con dos nutriciones parenterales totales de diferentes pH. Nutr Hosp. 1990; 5(2): 108-11.
7. Sabater N, Cardenete J, Bosch M, Estelrich J, Cardona D, Manges MA. Estabilidad físico-química del Dexketoprofeno endovenoso administrado en "Y" con la nutrición parenteral total y periférica. Nutrición Hospitalaria 2008; 23(supp): 36.
8. Bullock L, Clark JH, Fitzgerald JF, Glich MR, Hancock BG, Baenzinger JC, Black CD. The stability of amikacin, gentamicin and tobramycin in total nutrient admixtures. JPEN 1989; 13(5): 505-9.

9. Muntada E, Massó-Muniesa J, Del Pozo A, Creus N, Pérez-Cebrián M, Miana M, López E, Ribas J. Compatibility of drugs with total nutrient admixtures (TNA) containing different lipid emulsions. *Clin Nutr* 2003; 22(S): 102.
10. Castillo-Álvarez F, Alemany S, García del Busto N, Cardona D, Estelrich J, Mangues MA. Estabilidad química y fisicoquímica del metamizol administrado en "Y" con nutrición parenteral total y periférica. *Nutr Hosp* 2002; 17(3): 75.
11. Rodríguez RM, Cardenete J, Estelrich J, Queraltó JM<sup>a</sup>, Cardona D, Mangues M<sup>a</sup> A. Estabilidad físico-química del micofenolato de mofetilo IV administrado en "Y" con la nutrición parenteral total y periférica. *Nutrición Hospitalaria* 2007; 22(suppl): 30.
12. Aminian M, Cardona D, Saló E, Canals R, Estelrich J. Estabilidad química y físico-química del omeprazol en una mezcla de nutrición parenteral con lípidos y administrado en "Y". *Nutr Hosp* 1996; 11 (1): 5.
13. Losa L, Cardenete J, Sánchez I, Pujol D, Latràs J, Cardona D, Mangues MA. Estabilidad físico-química del paracetamol IV administrado en "Y" con la nutrición parenteral total y periférica. *Nutr Hosp* 2006; 21(1): 36.
14. Najari Z, Rusho WJ. Compatibility of commonly used bone marrow transplant drugs during Y-site delivery, *Am J Health- Syst Pharm* 1997; 54: 181-184.
15. Baptista RJ, Lawrence RW. Compatibility of total nutrient admixtures and secondary antibiotics infusions. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 362-3.
16. Pontón JL, Massó J, Pastó L, Deulofeu R, Pastor C, Ribas J. Estabilidad de la ciclosporina administrada en "Y" y dentro de la nutrición parenteral total con lípidos. Libro de ponencias tomo II. XXXIV Congreso nacional de la SEFH. León.1989; 563-9.

17. García-Beltrán L, Martínez J, Morón A, Pou L, Sabín P. Estabilidad de la aminofilina en emulsiones de nutrición parenteral. *Farm Clin* 1986; 3(2): 96-102.
18. Andreu A, Cardona D, Pastor C, Bonal J. Intravenous aminophylline: in vitro stability in fat-containing TPN. *Ann Pharmacother* 1992; 26(1): 127-8.
19. Albiñana MS, Carlos R, Campo M, Manzanares C, Gomis P. Estabilidad de teofilina en bolsas de nutrición parenteral unicapa y multicapa. *Nutr Hosp* 2001; 16: 23-6.
20. Cano SM, Montoro JB, Pastor C, Pou L, Sabin P. Stability of cimetidine in total parenteral nutrition. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1987; 2: 40-3.
21. Baptista RJ, Palombo JD, Tahan SR, Valicenti AJ, Bistran BR, Arkin CF, Blackburn GL. Stability of cimetidine hydrochloride in a total nutrient admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 2208-10.
22. Hatton J, Luer M, Hirsh J, Westrich T, Holstad S. Histamine receptor antagonists and lipid stability in total nutrient admixtures. *JPEN* 1994; 18(4): 308-12.
23. Massó J, Benarroch G, Jolonch P, Cusó E, Pastor C, Piera C, Ribas J. Digoxin stability, recovery and clinical use in TPN with lipids. *Clin Nutr* 1987; 6(S): 81.
24. Montoro JB, Pou L, Salvador P, Pastor C, Cano SM. Stability of famotidine 20 and 40 mg/L in total nutrient admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 2329-32
25. Shea BF, Souney PE. Stability of famotidine in a 3-in-1 total nutrient admixture. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 232-5.
26. Bullock L, Fitzgerald JF, Glick MR. Stability of famotidine 20 and 50 mg/mL in total nutrient admixtures. *Am J Hosp Pharm*. 1989; 46: 2326-2329.



27. Bassons T, Sánchez JM, Bassas L, Cardona D, Ordoñez J, Bonal J. Insulina recuperada según los componentes de la nutrición parenteral. Rev. SENPE 1985; 4(1): 93-9.
28. Ciszewska M, Knyt A, Kopec B, Pertkiewicz M. Insulin availability from all in one and fat free nutrients admixtures. Clin Nutr 1994; 13: 56S
29. Gellis C, Sautou-Miranda V, Arvouet A, Vasson MP, Chopineau J. Stability of methylprednisolone sodium succinate in pediatric parenteral nutrition mixtures. Am J Health-Syst Pharm 2001, 58:1139-42.
30. Ritchie DJ, Holstad SG, Westrich TJ, Hirsch JD, O'Dosorio TM. Activity of octreotide acetat in a total nutrient admixture. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 2172-5.
31. Kirkham JC, Rutherford ET, Cunningham GN, Daneshmand KA, Falls AL. Stability of ondansetron hydrochloride in a total parenteral nutrient admixute. Am J Health-Syst Pharm 1995; 52: 1557-8.
32. Cano S, Montoro J, Pastor C, Pou L, Sabín P. Stability of ranitidine hydrochoride in total nutrient admixtures. Am J Hosp Pharm 1988; 45: 1100-3.
33. Williams MF, Hak LJ, Dukes G. In vitro evaluation of the stability of ranitidine hydrochloride in total parenteral nutrient mixtures. Am J Hosp Pharm 1990; 47: 1574-9.
34. Andreu A, García B, Pastor C, Cardona D, Bonal J. Estudio de la estabilidad "in vitro" de la ranitidina IV en una solución de nutrición parenteral total conteniendo lípidos. Nutrición Hospitalaria 1988; 3: 50-55.
35. Montoro JB, Galard R, Catalan R, Martinez J, Salvador P, Sabin P. Stability of somatostatina in total parenteral nutrition. Pharm Weekbl Sci 1990; 12(6): 240

36. Ronchera-Oms CL, Poveda-Andrés JL, Jiménez-Torres NV. Estabilidad de somatostatina en unidades nutrientes parenterales. *Nutr Hosp* 1991; 6(2): 98-101.

### **ANEXO 11.3: CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LAS UNIDADES DE NUTRICIÓN PARENTERAL.**

El volumen de la muestra que debemos analizar dependerá del nivel de detección que establezcamos como objetivo.

Para soluciones de gran volumen las recomendaciones que más se ajustan a la elaboración de Nutriciones Parenterales en los Servicios de Farmacia son las establecidas por la Farmacopea Francesa y Británica, que establecen, para soluciones de gran volumen, la toma de una muestra del 10% ó un mínimo de 50ml, sin pérdida de la unidad examinada.

Establecen dos métodos de control microbiológico: Filtración y siembra de una alícuota.

El método de filtración recomendado es el descrito por Dévaux-Goglin<sup>1</sup> y modificado y validado por Cardona<sup>2</sup>. Consiste en tomar dos muestras de la NP, de 50 y 20 mL. La muestra de 50 mL es utilizada para el ensayo microbiológico y la de 20 mL es utilizada como control en el caso de crecimiento microbiano en la muestra de 50mL.

La muestra de 50 mL se mezcla con igual volumen de una solución estéril al 4% de polisorbato 80 (Tween 80) en agua para inyección. La mezcla se agita y se filtra con ayuda de vacío a través de un filtro de membrana de nitrato de celulosa de 0,45  $\mu\text{m}$ . Después de la filtración, el filtro se lleva a un medio agar-sangre y se incuba en una atmósfera enriquecida con 5-7% de  $\text{CO}_2$  durante 48 horas, y posteriormente se lleva a 20°C en una atmósfera aeróbica durante 5 días.

El método de siembra, consiste en inocular la muestra de NP en un medio líquido. Se debe procurar que el volumen del medio de cultivo sea unas 10 veces superior al de la muestra, para que la osmolaridad de ésta no afecte al crecimiento microbiano. Para 50 mL de muestra el volumen idóneo será 500 mL de medio,

posteriormente se incubara a 27-37°C un mínimo de 14 días.

Solo el estudio individualizado de cada bolsa puede evitar que llegue al paciente una NP contaminada, pero ello resulta logística y económicamente impracticable, ya que los resultados del método de filtración se obtienen a las 48-72 horas y el de siembra a los 9-18 días. Todo ello no implica que no debamos establecer medidas de control en la preparación de NP que permita analizar el proceso para detectar deficiencias en la preparación y validación de medidas correctoras que se adopten.

Por ello debe establecerse un método de aleatorización prefijado. El método recomendado es el denominado "carta de control de sumas acumulado"<sup>3</sup>. Se define como nivel de calidad aceptable (AQL), fracción aceptada de defectuosos y nivel rechazable (RQL), cifra superior a la anterior, como nivel de defectuosos que obliga a iniciar una acción correctora. También es necesario establecer una probabilidad de error que nos define la significación estadística y la frecuencia de muestreo. Las cifras recomendadas por Cardona<sup>2</sup> son: AQL= 5%, RQL= 12% y probabilidad de error  $\alpha=0.05$ . Con estas cifras, el punto de decisión (H)=3.15 y (ASN)= 74.46.

Por una serie de formulas se calcula el punto de decisión H y el número promedio de muestras (ASN)

$$A = \ln(AQL/RQL)$$

$$B = \ln[(1-RQL/1-AQL)]$$

$$c = B/(A+B)$$

$$H = \ln \alpha / A+B$$

$$ASN = \ln \alpha / A(RQL)-B(1-RQL)$$

Siempre que estemos por debajo del valor de H el proceso estará bajo control.

El ASN es el número de controles necesarios para detectar el paso de un nivel de calidad aceptable al rechazable. En función del numero de NP que se

preparen diariamente y el tiempo que tarde en ofrecer resultados el método de control microbiológico empleado, podremos conocer los días que tardaremos en detectar el paso al nivel rechazable y por tanto la protección que nos ofrece el plan.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Devaux-Goglin, Brossard D, Carduner, C Chaumeil J.C. and Carlier A. Contribution to study of preparations and preservation of parenteral nutrition mixtures. In Progress in Clinical Pharmacy II, Aulanger G, Plasee JC. Van der Kleinj E (eds). Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, Holland 1980, pp 227-235.
2. Montejo O, Cardona D, Sanchez F et al. Microbiological Quality Control Study of "All-In-One" Total Parenteral Nutrition Admixtures. J Parent Ent Nutr 2000; 24:183-186.
3. Sanford RL. Cumulative sum control charts for admixture quality control. Am J Hosp Pharm 1980; 37:655-659

#### **ANEXO 11.4: PROGRAMAS INFORMÁTICOS DE ELABORACIÓN DE NP: RECOMENDACIONES.**

**Base de datos de pacientes:** que incluya <sup>1,2</sup>:

- Datos de identificación del paciente: nombre y apellidos, número de historia clínica, sexo, edad, ubicación (servicio, unidad de enfermería, cama).
- Datos antropométricos: peso, talla
- Parámetros bioquímicos y clínicos más relevantes que permitan el seguimiento nutricional del paciente y el cálculo de sus necesidades nutricionales (factor de estrés, analíticas).
- Datos de prescripción: facultativo prescriptor, indicación de prescripción, motivo de suspensión de nutrición artificial, complicaciones que ayuden a la monitorización del soporte nutricional

Para una gestión más eficiente del proceso se recomienda que esta información sea descargada desde otras bases de datos del hospital.

**Bases de datos de soluciones de macro y micronutrientes** <sup>1</sup>: que incluya:

- Datos necesarios para la correcta identificación de los productos: nombre comercial, principios activos, tipo de componente (aminoácidos, electrolito, vitaminas...) vías de administración.
- Datos necesarios para la realización de los cálculos: composición cuali y cuantitativa, contenido calórico y nutricional, osmolaridad, y densidad, La composición se definirá empleando unidades de medida estandarizadas para cada nutriente. Los macronutrientes se expresarán en gramos y los electrolitos en mEq a excepción del fósforo que se medirá en mmol.
- Datos necesarios para garantizar la trazabilidad: lote y caducidad de cada producto<sup>3</sup>.

- Dosis máximas recomendadas de cada uno de los nutrientes y aditivos según edad, peso y situación clínica del paciente de acuerdo las evidencias disponibles.

Aporte máximo recomendado de macronutrientes <sup>4,5</sup>:

	Paciente pediátrico			Pacientes adultos
	Prematuros	Lactantes	niños	
Proteínas (g/kg/día)	4	3	3	2-2.5
Glucosa (g/kg/día)	16-18	16-18	10-14	6-7
Lípidos (g/kg/día)	3-4	3-4	2-3	2.5

#### **Validación farmacéutica y cálculo de la preparación <sup>1,2,6</sup>**

- El acceso al sistema sólo lo realizará personal autorizado mediante contraseñas de seguridad para preservar la confidencialidad de la información (Ley Orgánica 15/99 de protección de Datos de Carácter Personal) y se llevará un registro de la persona que realiza los cálculos y valida la preparación.
- El programa informático deberá disponer de ecuaciones de estimación de necesidades energéticas y volumen en base a edad, peso, talla y factor de estrés del paciente.
- Realizará el cálculo del índice de masa corporal y grado de desnutrición en función de los parámetros antropométricos y bioquímicos.
- Permitirá el cálculo de la fórmula nutricional en base a algoritmos preestablecidos que seleccionan las fuentes nutrientes más adecuadas en función

de edad (diferenciando entre paciente adulto y pediátrico), peso y situación clínica (insuficiencia renal , insuficiencia hepática)

- Realizará el cálculo de la distribución calórica de macronutrientes.
- Posibilitará el cálculo de los aportes ajustándolos al mínimo volumen posible.
- Incorporará los protocolos nutricionales consensuados, basados en la evidencia científica que permitan su selección y flexibilidad para cambiarlos periódicamente.
- Para aquellos pacientes que no se ajusten a nutriciones estandarizadas deberá permitir la introducción de los aportes de macro y micronutrientes de forma individualizada con posibilidad de dosificarlos por kg de peso, cantidad total o por especialidad farmacéutica.
- Permitirá elegir la vía de administración de nutrición parenteral: central o periférica.
- Introducirá el volumen de cebado cuando sea necesario, permitiendo el cálculo automático de aportes incluyendo el volumen de purga.
- Calculará de velocidad de administración según tiempo de infusión fijado (máx. 24 h)
- Calculará la caducidad de la preparación.
- Para garantizar la preparación de fórmulas seguras y adecuadas al paciente el sistema dispondrá de avisos/alertas de dosificaciones incorrectas e incompatibilidades en la mezcla.

Alertas sobre requerimientos nutricionales<sup>1, 2,7</sup>:

- El programa debe permitir comparar la formulación prescrita con la del día anterior alertando sobre desviaciones importantes en las cantidades de determinados nutrientes sin justificación aparente



- Alerta ante omisión de nutrientes.
- Adecuación del aporte calórico y del volumen prescrito en función de fórmulas de estimación predefinidas.
- Detección de aportes que superen el máximo establecido de macronutrientes y micronutrientes en función de la edad y situación del paciente.
- Detección de osmolaridad fuera de rango permitido en nutriciones parenterales administradas por vía periférica (max 800 mOsm/l).
- Imposibilidad de ajustar los aportes al volumen requerido
- Exceso de aluminio: el aluminio en las formulaciones de nutrición parenteral procede fundamentalmente de las sales de calcio, fosfato y cisteína. La acumulación de calcio dificulta la remodelación ósea impidiendo la fijación de calcio al hueso. La FDA recomienda que la cantidad de aluminio no exceda de 5 µg/kg/día. Sin embargo en Europa todavía no hay una normativa al respecto, por lo que desconocemos el contenido de aluminio de los distintos componentes de la NP.

#### Alertas sobre estabilidad y compatibilidad de la formulación:

El sistema debe permitir introducir los parámetros de estabilidad establecidos para cada mezcla en función de la bibliografía revisada y advertirá al usuario cuando la prescripción no se ajuste al rango establecido ofreciéndole alternativas. Permite detectar de forma automática inestabilidades que pudieran surgir en la solución final debido a concentraciones inadecuadas de macro y micronutrientes:

- Alerta sobre solubilidad calcio /fósforo: La precipitación de calcio/fosfato es el principal problema de compatibilidad de las nutriciones parenterales. El programa informático utilizando los valores de concentración de calcio, fósforo y aminoácidos advertirá sobre valores máximos de estabilidad de estos micronutrientes <sup>8,9</sup>.

- Alerta de desestabilización de la emulsión: advertirá sobre la concentración mínima de aminoácidos (2-2.5%), glucosa y lípidos (1%) que permite la preparación de mezclas ternarias.

- Igualmente debe incluir la validación de los fármacos que pueden introducirse en la bolsa de NPT y advertir de aquellos que deben administrarse por otra vía<sup>1</sup>.

Está información deberá ser validada y actualizada por el farmacéutico basándose en las evidencias y recomendaciones disponibles.

### **Elaboración de las mezclas<sup>1</sup>**

Una vez calculada la composición de la nutrición parenteral, el software permitirá:

- Edición de una hoja de preparación encaminada a garantizar la seguridad y calidad en el proceso de elaboración, según la normativa vigente. Esta hoja debe incluir los siguientes datos:

- Identificación del paciente
- Localización del paciente (cama, servicio)
- Fecha de elaboración
- Volúmenes de las distintas soluciones permitiendo establecer el

orden de adicción a la bolsa.

- Identificación de los productos por lotes.
- Incorporar códigos de barras para garantizar la identificación de productos y la trazabilidad de los mismos.
- Firma del farmacéutico responsable de la validación.
- Firma del personal elaborador.
- Lote de elaboración o número de referencia

- Instrucciones de preparación y/o conservación

Edición de etiquetas para la adecuada identificación de los preparados.

Cuando la emulsión lipídica se administre de forma separada, emitirá una etiqueta que incluya aporte de lípidos y velocidad de infusión. (ver etiquetado en Recomendaciones para la conservación y administración)

### **Control de las preparaciones <sup>3</sup>**

Para la realización de controles gravimétricos, el software facilita el cálculo del peso teórico teniendo en cuenta volumen y densidad de cada componente, así como el peso de bolsa vacía.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Prescripción electrónica asistida (PEA) en Nutrición Artificial. Documento elaborado por el grupo de Evaluación de Nuevas Tecnologías de la SEFH. Disponible en <http://www.sefh.es/ficherosweb/peanutri.pdf> Consultado 01/08/2008.
2. T. Bermejo Viñedo. Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. Nutri. Hosp. 2005, 20: 173-181.
3. J.M. Llop Talaveron. Automatización de la elaboración de nutrición Parenteral: adecuación a la legislación actual. Nutr. Hosp. 2006; 21 nº2.
4. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp. 2007; 22:710-19
5. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26(1 Suppl):1SA-138SA.
6. Paschidi M, Skouroliakou M, Archontovassilis F, Papassarantopoulos P, Markantonis S. Development of a software tool for computation of parenteral

nutrition in adults, and its potencial role in improving nutritional care.

Pharm World Sci 2006 28: 265-273.

7. Marybeth Driscoll and David F. Driscoll. Calculating aluminium content in total Parenteral nutrition admixtures. Am J Health-Syst Pharm 2005; 62:312-5.
8. Puangco MA, Nguyen HL. Sheridan MJ. Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. J Am Diet Assoc 1997; 97(3): 258-261.
9. Ricardo L. Peverini et al. Graphical User Interface for a Neonatal Parenteral Nutrition Decision Support System. Prom AMIA Symp 2000; 650-4.