

Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes

P. GOMIS MUÑOZ, C. FERNÁNDEZ-SHAW, J. M. MORENO VILLARES¹

Servicio de Farmacia. ¹Unidad de Nutrición. Hospital Doce de Octubre. Madrid

Resumen

Existe una gran variabilidad en los protocolos de nutrición parenteral (NP) pediátrica. A partir de una encuesta que realizamos a 37 hospitales sobre la preparación de NP pediátrica, se revisa el estado actual de los principales elementos implicados en la nutrición parenteral pediátrica. La utilización de NP "todo en uno" no se hace de forma rutinaria en Pediatría. En la literatura no existe consenso respecto a la adición de carnitina y heparina a la NP. La utilización de filtros es recomendable, sobre todo si se utilizan fosfatos inorgánicos. La utilización de fosfatos orgánicos es más segura y reduce problemas de precipitación calcio-fosfato. Las bolsas de fotoprotección deberían utilizarse en todas las NP con vitaminas para evitar su degradación. Las bolsas multicapa evitan la oxidación de vitamina C. En pediatría se deberían proteger las bolsas y los sistemas de administración para evitar la formación de peróxidos. Los lípidos a base de aceite de oliva o los que incluyen MCT son más estables que los LCT. No existe ninguna razón para recomendar utilizar las vitaminas y oligoelementos a días alternos.

Palabras clave: Nutrición parenteral pediátrica. Carnitina. Peroxidación. Bolsas multicapa. Vitaminas. Oligoelementos. Fosfato. Filtros. Fotoprotección. Lípidos. Encuesta.

Summary

A huge variety of parenteral nutrition (PN) protocols are available in Paediatrics. From a survey we conducted in 37 hospitals on the preparation of paediatric PN, we review the current status of the main elements included in paediatric parenteral nutrition. The use of "all-in-one" PN is not common practice in Paediatrics. No consensus exists in the literature regarding the addition of carnitine and heparin to PN. The use of filters is recommended, particularly when inorganic phosphates are included. The use of organic phosphates is safer and decreases difficulties regarding calcium-

phosphate precipitation. Photo-protected bags should be used for all PN with vitamins, to prevent breakdown. Multi-layered bags prevent vitamin C oxidation. Bags and administration systems should be protected in Paediatrics to prevent peroxide formation. Olive oil-based lipids, or lipids including MCT, are more stable than LCT. No reason exists to recommend the use of vitamins and trace elements every other day.

Key words: Paediatric parenteral nutrition. Carnitine. Peroxidation. Multi-layered bags. Vitamins. Trace elements. Phosphate. Filters. Photo-protection. Lipids. Survey.

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral pediátrica supone un pequeño porcentaje del total de NP prescritas y elaboradas en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Esto hace que haya muchas menos guías de elaboración y protocolos de consenso, y que a veces existan bastantes diferencias en la prescripción y elaboración entre los distintos hospitales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para conocer cómo se prescriben y se elaboran las NP pediátricas en nuestro país se realizó una encuesta telefónica durante los meses de marzo y abril del 2001 a 37 hospitales que preparan de forma rutinaria NP pediátrica. Se preguntó sobre la forma de prescribir y elaborar las nutriciones parenterales y el empleo de distintas soluciones de lípidos, etc. En la encuesta también se incluyeron datos sobre el uso de fosfatos orgánicos, vitaminas y oligoelementos, así como la posibilidad de adición de varios compuestos como carnitina o heparina. Posteriormente se realizó una revisión de los principales elementos implicados en la nutrición parenteral pediátrica.

Recibido: 23-07-2001

Aceptado: 10-04-2002

Correspondencia: Pilar Gomis Muñoz. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Carretera de Andalucía Km 5,4. 28041 Madrid.

RESULTADOS

La solución de lípidos más utilizada es la de triglicéridos de cadena larga (LCT) en el 64,8% de los hospitales, un 19,0% utilizan la mezcla de LCT/MCT y el resto lípidos basados en el aceite de oliva. Respecto a la forma de elaborar la NP pediátrica, la mitad de los hospitales utilizan la NP "todo en uno".

La mayoría de los hospitales sigue utilizando el fosfato inorgánico (78,3%) y sólo un 21,7% utiliza una fuente orgánica de fosfato (glicerofosfato sódico). Las vitaminas y los oligoelementos necesarios en la NP pediátrica se añaden a diario en 64,8% de los hospitales, y se alternan en el resto de los hospitales.

Un 51,3% de los hospitales manifiestan añadir heparina rutinariamente dentro de las NP pediátricas. El 21,6% de los hospitales señala haber añadido glutamina a las NP pediátricas alguna vez y sólo un 27,0% de los encuestados añaden carnitina.

También existen diferencias en el uso de filtros, bolsas multicapa y de fotoprotección. En la tabla I se exponen estas diferencias.

DISCUSIÓN

A la vista de la variación que existe en la composición y la forma de elaboración de la NP pediátrica en los distintos hospitales de nuestro país, hemos realizado una revisión bibliográfica de los temas en los que había más discrepancia para ver cuál es la práctica avalada por la literatura.

¿Todo en uno o lípidos separados?

Las NP "todo en uno" tienen la ventaja de que necesitan menor manipulación, tanto en la preparación como en la administración, sólo precisan una bomba de administración, y suponen menor gasto de material fungible y de personal. Aunque la preparación de estas NP "todo en uno" son práctica habitual en adultos, en Pediatría, debido a problemas de estabilidad, su uso no está tan extendido. Los factores que mayor influencia tienen en la estabilidad de la emulsión lipídica son:

—pH de la solución: a menor pH menor estabilidad de la emulsión.

—Concentración de aminoácidos: los aminoácidos tienen un efecto protector sobre la emulsión por diversas causas: por su efecto tampón, por situarse en la superficie de la gotícula de grasa aumentando la estabilidad de la misma y por formar complejos con cationes divalentes reduciendo la actividad de estos iones.

—Concentración de glucosa: si se añade glucosa directamente a la emulsión lipídica se produce un aumento del diámetro de las gotículas de grasa que puede llevar a la rotura de la emulsión, ya que la glucosa disminuye el pH (1).

—Concentración de electrolitos: al aumentar la carga electrolítica fundamentalmente cationes tri (hierro) y divalentes (calcio y magnesio) disminuye la estabilidad de la emulsión, ya que estos iones actuarían de puente entre glóbulos de grasa facilitando su unión (2).

—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 (1).

—Tipo de lípidos: existen estudios que verifican que las emulsiones de LCT son menos estables que las que incluyen MCT o las basadas en el aceite de oliva (3).

Casi todos los estudios de estabilidad de NP "todo en uno" están hechos para adultos. Estos estudios carecen de utilidad en Pediatría porque las NP parenterales pediátricas tienen unas características distintas que les confieren una menor estabilidad:

—Tienen menor concentración de aminoácidos

—Tienen mayor concentración de calcio y fosfato.

—Tienen menor concentración de lípidos cuando se inicia la NP.

—Pueden llevar heparina.

Esta menor estabilidad de las soluciones pediátricas ha favorecido que, en general, los lípidos se administren separadamente en Y con la NP. Esta práctica también tiene inconvenientes. Además de precisar mayor número de conexiones con la consiguiente manipulación, la administración en Y en la misma luz puede producir problemas de estabilidad y obstrucciones del catéter. Este riesgo es mayor en servicios de Neonatología por la lenta velocidad de administración y las elevadas temperaturas den-

Tabla I. Resultados de la encuesta 37 hospitales con NP pediátrica

Lípidos	LCT: 64,8%	MCT/LCT: 18,9%	LCT/AO: 16,3%
Fosfato	Inorgánico: 78,3%	Orgánico: 21,7%	Ambos: 5,3%
Vitaminas y oligoelementos	Diarios: 64,8%	Días alternos: 35,2%	
Heparina	Sí: 51,3%	No: 48,7%	
Carnitina	Sí: 27,0%	No: 73%	
NP todo en uno	Sí: 45,9%	No: 40,6%	Ambos: 13,5%
Filtros 1,2 micras	Sí: 21,0%	No: 69,0%	Sólo pediatría: 10%
Bolsas	Multicapa: 51,3%	Normal: 48,7%	
Bolsas de fotoprotección	Sí: 83,7%	No: 16,3%	

LCT: emulsiones a base de triglicéridos de cadena larga, MCT/LCT: mezclas físicas de triglicéridos de cadena larga y media, LCT/AO: emulsiones con aceite de oliva.

tro de las incubadoras. Pudimos constatar este problema en el Servicio de Neonatología de nuestro hospital que relacionamos con el uso de heparina, calcio y de multivitamínicos, y que desapareció con la eliminación de la heparina. Los estudios de estabilidad realizados a partir de la detección del problema y otros previos (5), nos llevaron a hacer las siguientes recomendaciones de elaboración que han sido incorporadas al protocolo de nuestro centro:

—Condiciones de utilización de NP “todo en uno”: cuando la concentración de aminoácidos es mayor de 2% y la de lípidos mayor del 1% preparamos la NP “todo en uno”. Cuando no cumple alguno de los anteriores requisitos se prepara separado.

—Uso de filtros: en ambos casos debe colocarse un filtro de 1,2 micras distal a la unión de los lípidos con el resto de la NP y lo más cercano al paciente posible.

¿Fosfato orgánico o inorgánico?

La precipitación de fosfato cálcico ha sido siempre una de las mayores preocupaciones en la elaboración de las NP. En esta precipitación influye, además de la cantidad de calcio y fosfato presente en la NP, el pH de la solución, la concentración de aminoácidos, el tipo de sal utilizada, tanto de calcio como de fósforo, la temperatura, tiempo de reposo y velocidad de infusión. El objetivo, sobre todo en recién nacidos pretérminos, aumentar al máximo las cantidades de calcio y fosfato añadidas a la NP sin que exista riesgo de precipitación. Existen diagramas que permiten conocer las cantidades máximas* que se pueden utilizar según el pH y la concentración de aminoácidos (6-8) y se emplean las sales de calcio y fosfato menos proclives a precipitar. Los aportes, a pesar de todo, se encuentran por debajo de las necesidades. Con la aparición de los fosfatos orgánicos en el mercado, se ha conseguido añadir a las NP todos los requerimientos de los pacientes, especialmente los de Pediatría y Neonatología, que con las sales inorgánicas eran imposibles de alcanzar. Varios estudios han mostrado que los límites de calcio y fosfato usando sales orgánicas de fósforo, son mucho mayores que las cantidades utilizadas en la práctica clínica (8-12), por lo que el riesgo de precipitación es casi nulo. También hay estudios que validan la estabilidad de estos compuestos de fosfato orgánico: glucosa fosfato, fructosa 1,6-difosfato o glicerofosfato, en NP (13). Estos compuestos se encuentran en el cuerpo humano por lo que, *a priori*, no parece que vayan a tener problemas de toxicidad o biodisponibilidad. Hay varios estudios que validan estas premisas en animales (14) y humanos (15-18), tanto con glicerofosfato (14-16), como con glucosa fosfato (17). En ellos se demuestra que los fosfatos orgánicos son bien tolerados y eficaces como fuente de fosfa-

to. Por otra parte el contenido de aluminio, relacionado con disminución del desarrollo neurológico en niños con NP, es menor en el glicerofosfato sódico (<100 mcg/l) que en el fosfato monosódico 1M (538 mcg/l) (datos procedentes del laboratorio Fresenius-Kabi).

Peroxidación, ¿fotoprotección?

Este es el tema relacionado con la NP pediátrica sobre el que más se ha publicado en estos últimos años. La importancia que ha alcanzado la peroxidación es debida a que se ha relacionado con aumento de morbilidad, principalmente en niños prematuros (19). Varios estudios (20,21) han mostrado la formación de peróxidos en soluciones lipídicas en presencia de la luz. Neuzil y cols. (1995), encuentran que la cantidad de peróxidos en emulsiones LCT aumenta 4 veces en 24 horas cuando no se protege de la luz y hasta 60 veces después de 24 horas expuestos a fototerapia. Esta formación de peróxidos se puede evitar protegiendo el contenedor y los sistemas de la luz. También se ha visto un efecto protector de los multivitamínicos añadidos a emulsiones LCT (22). Estos estudios dieron lugar a las recomendaciones de proteger de la luz las NP pediátricas y los sistemas de administración. Los lípidos más proclives a la peroxidación son los que contienen mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. Se ha visto que la peroxidación lipídica es proporcional al contenido de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que los triglicéridos de cadena larga (LCT), generan mayor número de peróxidos que los lípidos estructurados, mezclas MCT/LCT, o lípidos basados en el aceite de oliva (23,24). El α -tocoferol, a concentraciones de 20 mg/l tiene un efecto antioxidante pero a grandes concentraciones (160 mg/l) muestra un efecto prooxidante (25). Aunque en principio se relacionaron solamente los lípidos con la formación de peróxidos, posteriormente se ha visto que también se forman en NP sin lípidos (26). Brawley y cols. (1998), encuentran que la formación de peróxidos en soluciones de aminoácidos al 1% en presencia de riboflavina sin fotoprotección, aumenta de forma pronunciada en pocas horas. Laborie y cols. (1999), simulan la administración de una NP pediátrica con y sin lípidos, con distintos tipos de protección y concluyen que proteger únicamente la bolsa tiene poco efecto en la generación de peróxidos y que es necesario proteger también los sistemas de administración (27). Parece que los preparados multivitamínicos tienen un papel importante en la formación de peróxidos. Incluso con fotoprotección se ha visto que la adición de preparados multivitamínicos incrementa 10 veces la formación de peróxidos en NP sin lípidos y hasta 4 veces en las que incluyen lípidos, ya que estas últimas tienen un alto contenido en peróxidos en condiciones basales (28). Los aminoácidos y la glucosa tienen, pues, un efecto protector y los lípidos sólo un mínimo efecto aditivo comparados con los multivitamínicos que son los que más contribuyen a la generación de

*De fosfato inorgánico y calcio.

peróxidos de una forma de dosis dependiente. Parece ser que el responsable del aumento de peroxidación que producen los multivitamínicos serían los polisorbatos utilizados para solubilizar las vitaminas liposolubles (19). Estos mismos autores también estudian la influencia de las formulaciones pediátricas y de adultos sin lípidos y concluyen que las formulaciones pediátricas al tener menor concentración de aminoácidos y glucosa tienen mayor generación de peróxidos (29). La fuente de aminoácidos también puede interferir. Por ello recomiendan proteger de la luz las NP y los sistemas en pediatría, donde por la luz las concentraciones de peróxidos aumentan 2 y casi 3 veces los valores ya altos que tienen estas NP. En adultos, sin embargo, incluso en presencia de la luz, la cantidad de peróxidos no llega a un 15% de los presentes en Pediatría en condiciones de fotoprotección. Es, por tanto, menos importante la fotoprotección en este grupo de pacientes. Existen otros factores que también pueden influir en la peroxidación como la concentración de iones, fundamentalmente hierro y cobre, el oxígeno en contacto con la NP tanto en la preparación como el que pasa a través de la bolsa, etc. (19). En conclusión, en Pediatría, estaría recomendado la fotoprotección de la bolsa y del sistema de administración y en adultos sólo la protección de la bolsa, por la posible degradación de vitaminas, pero no el sistema, ya que la velocidad de infusión es muy rápida y el tiempo en exposición a la luz, pequeño.

Filtros, ¿sí o no?

Los filtros de nutrición parenteral pueden ser de 0,22 micras, que se utilizan en NP sin lípidos, y de 1,2 micras, para NP con lípidos. Estos filtros se colocan entre el sistema conectado a la bolsa de NP y el catéter que tiene colocado el paciente. Su utilidad es impedir el paso de glóbulos lipídicos o partículas superiores a 0,22 micras o 1,2 micras, según el filtro que se utilice. El filtro de 0,22 micras además de retener partículas retiene bacterias al ser un filtro esterilizante. Sin embargo, si incluimos los lípidos dentro de la NP, este tipo de filtro no se puede utilizar porque las gotículas lipídicas suelen tener mayor tamaño y lo obstruirían. Algunos filtros de 1,2 micras retienen hongos de mayor tamaño como *Candida albicans*. Según la bibliografía, gotículas de grasa o partículas mayores de 6 micras pueden producir embolia pulmonar (1,30-32). Estas partículas se pueden producir durante la elaboración de la NP. Las causas más frecuentes son la precipitación de fosfato cálcico y la formación de glóbulos de mayor tamaño, por procesos de coalescencia. Hace unos años, se publicó un informe de alerta de la FDA (*Food and Drug Administration*), por la aparición de dos casos de muerte y por lo menos dos más de distrés respiratorio debido a la infusión de NP total que pudieron contener precipitados de fosfato cálcico. Las autopsias de estos pacientes revelaron embolia pulmonar microvascular difusa, encontrándose precipitados de fosfato cálcico

(33-35). Posteriores estudios retrospectivos en ese mismo hospital mostraron que se habían producido 5 casos de efectos adversos respiratorios en pacientes con NP, 4 de ellas con muerte del paciente y dos con autopsias que revelaron depósitos de fosfato cálcico (36). La FDA recomienda el uso de filtros de 1,2 micras en todas las NP para evitar estos problemas (37).

Varios estudios han demostrado que las NP, así como otras soluciones i.v. contienen numerosas partículas (goma de los viales, cristales de las ampollas) producidas en la elaboración hospitalaria de la NP o provenientes de las soluciones utilizadas (38-40). Estas partículas se han encontrado en capilares pulmonares, en autopsias de pacientes que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante largos periodos de tiempo por lo que habían recibido grandes cantidades de terapia i.v. (41).

Se ha visto que el uso de filtros disminuye la incidencia de flebitis y aumenta la vida de la vía periférica (42,43). Parece que esto es debido a que los filtros evitan el efecto negativo sobre las vías de la gran carga de micropartículas que contienen las NP. Hay estudios que evidencian una menor incidencia de flebitis cuando se incluye heparina y hidrocortisona en la NP. La adición de heparina a las NP con lípidos, puede tener problemas por desestabilizar la emulsión lipídica. Se ha visto que la utilización de filtros tiene el mismo efecto beneficioso que la hidrocortisona y heparina (44).

A la vista de la bibliografía parece recomendable utilizar filtros en todas las NP. Si esto no es posible por el incremento económico que supone, los casos de mayor riesgo podrían ser:

—Cuando se utilicen fosfatos inorgánicos, ya que, como hemos comentado antes, son más proclives a precipitar.

—En NP que no esté validada su estabilidad. Dada la variabilidad de las NP, y la falta de medios técnicos es difícil conocer la estabilidad de las mezclas nutrientes que preparamos. En nuestro servicio hemos visto procesos de *creaming* en NP que anteriormente nos parecieron estables (5).

—En pacientes pediátricos, sobre todo en Neonatología. Estos pacientes, debido a su inmadurez y al pequeño calibre de sus vasos parecen, *a priori*, candidatos para utilizar filtros. Por otra parte, las NP pediátricas son las que mayor cantidad de partículas tienen debido a que generalmente casi todos los componentes se tienen que medir con jeringa desde ampollas, viales, etc. (40).

—En NP domiciliaria, donde el uso de filtros de 1,2 micras podría reducir el riesgo de esta acumulación anormal de partículas en los pulmones, aunque no se ha descrito efectos adversos en estos pacientes.

—En pacientes de Cuidados Intensivos. Se han encontrado acúmulos de partículas en microtrombos en autopsias de pacientes con síndrome de distrés respiratorio. Al analizar las partículas se vio que eran goma, cristal, látex, metal, etc. (41).

Carnitina ¿sí o no?

La carnitina no se considera un nutriente esencial porque el adulto sano puede sintetizarla a partir de lisina y metionina. Sin embargo, se podría considerar condicionalmente esencial cuando la absorción, metabolismo o síntesis son inadecuados (45). Se han detectado niveles plasmáticos y tisulares menores de los normales en pacientes con NP a largo plazo, sin carnitina, como son los pacientes con NP domiciliaria. Los pacientes pediátricos, especialmente neonatos pretérmino, tienen mayor probabilidad de tener déficit de carnitina porque la síntesis está disminuida en este grupo de pacientes por inmadurez enzimática. Se han descrito déficits en pacientes pediátricos que revierten al suplementar con carnitina la NP (46,47). La leche materna y las fórmulas infantiles contienen carnitina. Lo que, junto al déficit observado en este grupo de pacientes y a que la carnitina es bastante inocua, parece llevar a que sería recomendable la inclusión de la carnitina en NP pediátrica (48). Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia de que la suplementación de las NP con carnitina conlleve una mejor evolución del paciente (49). La principal función de la carnitina es permitir el paso de los triglicéridos de cadena larga a la mitocondria para su posterior oxidación. No hay evidencia, a la luz de los pocos estudios que existen, de que el suplemento de las NP con carnitina mejore la utilización lipídica, la cetogénesis, o la ganancia de peso. Sin embargo se necesitan más estudios bien diseñados para asegurar que su adición no reporta beneficios. Hay estudios en animales que relacionan déficit de carnitina con peor respuesta cardiaca al estrés metabólico provocado por sepsis (50,51). Por otra parte no está definida la dosis adecuada en estos pacientes. En pacientes con hemodiálisis se ha visto que dosis menores son más beneficiosas que dosis más altas (48). Sería necesario también realizar estudios para definir la dosis óptima en niños con NP. Respecto a la estabilidad de la carnitina en NP, parece que es estable en NP (52). Como hemos expuesto la adición de carnitina a las NP es un tema controvertido. En la tabla II se pueden ver, en resumen, los pros y contras de esta práctica.

Vitaminas y oligoelementos en NP, ¿diarios o a días alternos?

Durante mucho tiempo se ha recomendado añadir las vitaminas a la NP en el momento de la administración o por lo menos el mismo día de la administración y nunca ponerlas junto con los oligoelementos, de lo que surgió la práctica de poner vitaminas y oligoelementos a días alternos (53). Varios trabajos realizados en los años 80, mostraban interacciones entre vitaminas y oligoelementos: oxidación de la vitamina C catalizada por el cobre, degradación de vitaminas como la tiamina con aminoácidos que llevan bisulfitos (54), de ácido fólico, de vitamina A,

Tabla II: Pros y contras de la utilización de carnitina en NP pediátrica

<i>Pros</i>	<i>Contras</i>
Existe un déficit de carnitina en estos pacientes que revierte con la adición de carnitina a la NP	No hay diferencias en la evolución clínica
La carnitina parece no tener toxicidad a las concentraciones utilizadas	No se conoce la dosis adecuada
La leche materna y las fórmulas infantiles contienen carnitina	Aumenta el trabajo y el precio de la NP

C y de riboflavina en presencia de la luz (55), vitaminas A, D, E, C y ácido fólico en NP sin lípidos en bolsas de PVC (53,56), etc. Sin embargo, ya a partir de mediados de los 80 aparecen artículos que ponen de relieve la posibilidad de introducir conjuntamente vitaminas y oligoelementos e incluso varios días antes de la administración (57). Dahl, Jeppsson y Tengborn estudian la estabilidad de vitamina A, E, C, tiamina, riboflavina, nicotinamida, piridoxina, biotina, cianocobalamina, ácido fólico y ácido pantoténico y encuentran que son estables en bolsa EVA con lípidos, aminoácidos sin bisulfitos, con oligoelementos y fotoprotección durante 4 días en nevera, excepto la vitamina C (sólo permanece 60% el primer día y 40% al cuarto día). Este cambio de resultados en los estudios parece ser debido al cambio de condiciones: uso de aminoácidos sin bisulfitos, bolsas EVA, fotoprotección, etc. Varios estudios más recientes no han encontrado diferencias en las concentraciones de ácido ascórbico en NP con y sin oligoelementos (58,59). Es más, se ha visto que la vitamina C se oxida en mayor medida cuando utilizamos bolsas unicapa, aunque no pongamos oligoelementos, que cuando se utiliza bolsas multicapa y añadimos oligoelementos (58,59). Otros autores estudian la estabilidad de las vitaminas A, E y K y concluyen que son aceptablemente estables durante 20 días con fotoprotección, sin que influya la presencia de oligoelementos o lípidos (60). La vitamina A parece ser bastante inestable en NP sin lípidos (58).

A la vista de estos datos, la única razón, hoy en día, para utilizar vitaminas y oligoelementos en días alternos, podría ser que se quiera disminuir el coste de la NP, en pacientes con NP de corta duración, donde no se han descrito déficits y no existe evidencia de que su utilización sea costo-efectiva.

¿Qué lípidos son los más adecuados para Pediatría?

Las emulsiones de triglicéridos de cadena larga, y en especial el Intralipid®, tienen la ventaja de muchos años

de experiencia tanto en adultos como en Pediatría, lo que nos da seguridad en su utilización. Sin embargo, parece que otros tipos de lípidos, que también llevan tiempo, aunque no tanto, en el mercado, son igualmente seguros (61-63). Recientemente se han publicado bastantes artículos, resaltando diferencias entre ellos. Por una parte, existen varios estudios que encuentran las emulsiones lipídicas a base de LCT; son más inestables que las de aceite de oliva, o las mezclas físicas de MCT/LCT, o los lípidos estructurados (64,65). Algunos autores describen una menor incidencia de complicaciones hepáticas, una mejor respuesta inmunológica y un mejor balance nitrogenado en pacientes pediátricos postquirúrgicos con MCT/LCT que con LCT (61). Trabajos *in vitro*, en cultivos celulares, encuentran una mayor producción de radicales cuando se usa la mezcla física de MCT/LCT que cuando se utiliza LCT o lípidos estructurados (66,67). Sin embargo, se ha visto que la peroxidación lipídica es proporcional al contenido de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que los triglicéridos de cadena larga (LCT), generan mayor número de peróxidos que los lípidos estructurados, mezclas MCT/LCT, o lípidos basados en el aceite de oliva (22,23). En pacientes pediátricos se ha visto menor peroxidación con estos últimos que con LCT (68). Cuando se comparan las emulsiones a base de aceite de oliva con los LCT *in vitro* o en animales, se encuentra que el primero tiene menor efecto sobre el sistema inmunitario, manteniendo la reducción de la respuesta inflamatoria (69). Aunque aún se necesitan estudios al respecto, parece que los fitosteroles, cuyo contenido difiere en las distintas emulsiones lipídicas, tienen un papel en la patogénesis de las complicaciones hepáticas de la NP (70). Se necesitan más estudios comparativos en pacientes pediátricos, para ver la importancia de estas diferencias en la práctica clínica. Sin embargo, a la vista de los conocimientos actuales, las emulsiones lipídicas con alto contenido en ácido oleico parece una buena alternativa.

Heparina, ¿sí o no?

La adición de la heparina a la NP es un tema controvertido. Se han postulado distintas razones para su uso: disminución de tromboflebitis y tromboembolismos, aumento de vida de las vías periféricas, mejora del aclaramiento plasmático de lípidos, etc.

La heparina bloquea el factor Xa-activado y por tanto previene la formación del trombo y evita así la oclusión del catéter. Sin embargo por sí misma no puede disolver un trombo ya formado (71).

Los pacientes pediátricos con NP tienen un riesgo importante de desarrollar problemas de tromboflebitis y de tromboembolismos (71-74). Se ha descrito que la adición de heparina a dosis de 0,5 a 1U/ml en NP pediátrica consigue reducir la incidencia de tromboflebitis, aumentar el tiempo de permanencia de la vía y la incidencia de complicaciones asociadas a la NP (75-79).

El principal problema de la adición de heparina a una NP que contenga lípidos y calcio, es la posibilidad de desestabilización de la emulsión lipídica, por la interacción de cargas negativas de la heparina con las cargas positivas de los iones calcio en la superficie de las gotículas de grasa (80-83). Hay varios factores que pueden contribuir a este proceso:

—Velocidad de infusión. Una velocidad de infusión lenta, muy frecuente en neonatos, produce un mayor tiempo de contacto antes de entrar en el torrente circulatorio con mayor posibilidad de separación de fases.

—Concentración de heparina. A mayor concentración de heparina o de lípidos, mayor rapidez de formación de *creaming*.

—Concentración de calcio. A mayor concentración de calcio, muy común en NP pediátrica, mayor desestabilización.

La desestabilización de la emulsión se puede producir tanto en la bolsa de la NP como en el sistema, cuando se administran los lípidos en Y, ya que allí se unen grandes cantidades de lípidos, con calcio, heparina y la velocidad de infusión es lenta.

Por otra parte, la heparina estimula la liberación de la lipoproteína lipasa, lo que aumenta el aclaramiento de lípidos. Pero al mismo tiempo también se van a liberar más ácidos grasos libres, que puede que el recién nacido no tenga capacidad para metabolizar (77,84,85).

Aunque no existen datos suficientes que justifiquen la adición de heparina a las NPT de forma rutinaria, si se considera necesario administrarla, se recomienda (80,81):

—Añadir la heparina a las soluciones de aminoácidos y glucosa y administrar en Y con las emulsiones lipídicas.

—Utilizar concentraciones de heparina lo más bajas posibles.

—Intentar acortar la longitud del sistema de administración desde el momento en que se unen las soluciones con heparina con la de lípidos (80,81).

—Utilizar sistemas de pequeño diámetro para aumentar la velocidad de flujo (80).

CONCLUSIONES

En NP pediátrica sería recomendable el uso de fosfatos orgánicos para poder alcanzar los requerimientos de estos pacientes, la adición diaria de vitaminas y oligoelementos para prevenir posibles déficits, la utilización de bolsas multicapa y fotoprotección de sistemas de administración para minimizar la degradación de vitaminas y la formación de peróxidos, y el uso de filtros de 1,2 micras para evitar la administración de precipitados y gotículas lipídicas de mayor tamaño. A la luz de los conocimientos actuales no existe suficiente evidencia para recomendar la adición de carnitina y heparina a la NP. La utilización de NP "todo en uno" en Pediatría tiene ventajas e inconvenientes frente a la administración en Y. Sería conveniente la utilización de NP "todo en uno" cuando no existan problemas de estabilidad.

Bibliografía

- Jiménez NV. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 4ªed. Valencia. Convaser, CEE 1999; 469-496.
- Allowood M. Compatibility and stability of TPN mixtures in big bags. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9: 181-98.
- Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Nehne J, Niemann W, Bistrrian BR. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clinical Nutrition* 2001; 20(2): 151-7.
- Murphy S, Craig DQM, Murphy A. An investigation into the physical stability of a neonatal parenteral nutrition formulation. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1483-6.
- Gomis P, Sevilla E, Oliver MJ, Moreno JM, León M, Montejo JC, et al. Nutrición parenteral "todo en uno" ¿es tan segura?. *Nutrición Hospitalaria* 1994; 9 (5): 316-23.
- Poole RL, Rupp CA, Kerner JA. Calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1983; 7: 358-60.
- Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, Meade G, Craft T, Nichols K. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 608-11.
- MacMahon P, Mayne PD, Blair M, Pope I, Zovar IZ. Calcium and phosphorus solubility in neonatal intravenous feeding solutions. *Archiver of Disease in Childhood* 1990; 65: 352-4.
- Hanning RM, Mitchell MK, Atkinton SA. *In vitro* solubility of calcium glycerophosphate versus convencional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989; 9: 67-72.
- Raupp P, Kries RV, Pfahl HG, Manz F. Glycero- vs Glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 469-73.
- Prinzivalli M, Ceccerelli S. Sodium d-fructose-1,6-diphosphate vs sodium monohydrogen phosphate in total parenteral nutrition: a comparative *in vitro* assessment of calcium/phosphate compatibility. *J Parent Ent Nutr* 1999; 23: 326-32.
- Madribe M, Salinas S, Raviolo R, Solá N. Libro de resúmenes de trabajos libres. IX Congreso Argentino y I Congreso del Cono Sur. Buenos Aires 17-19 mayo 1999.
- Ronchera CL, Jiménez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr* 1995; 14: 373-80.
- Draper HH, Yuen DE, Whyte RK. Calcium glycerophosphate as a source of calcium and phosphorus in total parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 176-80.
- Hanning RM, Atkinson SA, Whyte RK. Efficacy of calcium glycerophosphate vs convencional mineral salts for total parenteral nutrition in low birth weight infants: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 903-8.
- Costello I, Powell C, Williams AF. Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. *Arch Dis Child* 1995; 73: F44-5.
- Devlieger H, Meyers Y, Willems L, Zegher F, Van Lierde S, Proemans W, et al. Calcium and phosphorus retention in the preterm infant during total parenteral nutrition. A comparative randomised study between organic and inorganic phosphate as a source of phosphorus. *Clinical Nutrition* 1993; 12: 277-81.
- Tormo C, Ronchera CL, Parra V, Jiménez NV. Organic vs inorganic phosphate administration in total parenteral nutrition: the source matters. *Clin Nutr* 1994; 13: 56.
- Balet Duat MA, Cardona Pera D. Oxidación de los lípidos contenidos en la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 2000 Jul; 15 (4): 140-7.
- Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr* 1995; 126: 785-90.
- Helbock HJ, Motchnik P.A, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993; 29: 59-9.
- 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: 242-9.
- Dupont IE. Peroxidation of lipid emulsions: effects of changes in fatty acid pattern and a-tocopherol content on the sensitivity to peroxidative damage. *Clinical Nutrition* 1999; 18 (2): 113-6.
- Pironi L, Guidetti C, Fasano C, Bersani G, Paganelli F, Merli C, et al. Lipoperoxidability of lipid emulsions in all in one bags for parenteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2000; 19: 58.
- 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.
- Brawley V, Bhatia J, Karp WB. Effect of sodium metabisulfite on hydrogen peroxide production in light-exposed pediatric parenteral amino acid solutions. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 (12): 1288-92.
- Laborie S, Lavoie JC, Pineault M, Chessex P. Protecting solutions of parenteral nutrition from peroxidation. *J Parent Ent Nutr* 1999; 23 (2): 104-8.
- Lavoie JC, Belanger S, Spalinger M, Chessex P. Admixture of a multivitamin preparation to parenteral nutrition: the major contributor to *in vitro* generation of peroxides. *Pediatrics* 1997; 99 (3): E6.
- Laborie S, Lavoie JC, Pineault M, Chessex P. Contribution of multivitamins, air, and light in the generation of peroxides in adult and neonatal parenteral nutrition solutions. *Ann Pharmacother* 2000; 34(4): 440-5.
- Brown R, Quercia RA, Sigman R: total nutrient admixture: a review. *J Parent Ent Nutr* 1986; 10: 650-8.
- Barat AC, Harrie K, Jacob M, Diamantidis TG, McIntosh NL. Effect of amino acid solutions on total nutrient admixture stability. *J Parent Ent Nutr* 1987; 11: 384-8.
- Tripp MG, Menon SK, Mikrut BA. Stability of total nutrient admixtures in dual-chamber flexible container. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 2496-503.
- McKinnon BT. FDA Safety Alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition 1996; 11: 59-65.
- Food and Drug Administration. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1427-8.
- Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 1989; 13 (2): 209-13.
- Shay DK, Fann LM, Jarvis R. Respiratory distress and sudden death associated with receipt of peripheral parenteral nutrition admixture. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 814-7.
- Mirtallo JM. Should the use of total nutrient admixtures be limited? *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1535-6.
- Lewis JS. Justification for use of 1.2 micron end line filters on total nutrient admixtures. *Hosp Pharm* 1993; 28: 658-97.
- Froni LA, Rochat MH, Trouiller P, Calop JY. Particle contamination in ternary nutritional admixture. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1993; 47 (6): 311-4.
- Ball PA, Bethune K, Fox R, Ledger R, Barnett M.I. Particulate contamination in parenteral nutrition solutions, still cause for concern. *Clinical Nutrition* 1999; 18 S1: 14-5.
- Walpot H, Francke RP, Burchard WG, Mueller FG, Kalff G. Particulate contamination of intravenous solution and drug additives during long term intensive care. *Anaesthetist* 1989; 38: 544-8.
- Allcutt DA, Lort D, McCollum CN. Final inline filtration for intravenous infusions: a prospective hospital study. *Br J Surg* 1983; 70: 111-3.
- KH Falchuk, L Peterson, BJ McNeil. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med* 1985; 312: 78-82.
- Roberts GW, Holmes MD, Staugas RE, Day RA, Finlay CF, Pitcher A. Peripheral intravenous line survival and phlebitis prevention in patients receiving intravenous antibiotics: Heparin/hydrocortisone versus in line filters. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 11-6.
- Borum PR. Supplements: questions to ask to reduce confusion. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (S2): 538S-40S.
- Magnusson G, Boberg M, Cederblad G, Meurling S. Plasma and tissue levels of lipids, fatty acids and plasma carnitine in neonates receiving a new fat emulsion. *Acta Paediatr* 1997; 86 (6): 638-44.
- Bonner CM, DeBrie LK, Hug G. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. *J Pediatr* 1995; 126 (2): 287-92.
- Shatsky F, Borum P. Clinical Dilemmas: Should carnitine be added to parenteral nutrition solutions? *Nutrition in Clinical Practice* 2000; 15: 152-4.

49. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates (CochraneReview). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000950.
50. Penn D, Zhang L, Bobrowski PJ, Quinn M, McDonough KH. Carnitine deprivation adversely affects cardiac performance in the lipopolysaccharide-and hypoxia/reoxygenation-stressed piglet heart. *Shock* 1999; 11 (2): 120-6.
51. Penn D, Zhang L, Bobrowski PJ, Quinn M, Liu X, McDonough KH. Carnitine deprivation adversely affects cardiovascular response to bacterial endotoxin (LPS) in the anesthetized neonatal pig. *Shock* 1998; 10 (5): 377-82.
52. Storm MC, Wang B, Helms RA. Stability of carnitine in pediatric TPN and TPA formulations. *J Parent Ent Nutr* 1998; 22: S18.
53. Nordfjeld K, Pedersen JL, Rasmussen M, Jensen VG. Storage of mixtures for total parenteral nutrition III. Stability of vitamins in TPN mixtures. *Journal Of Clinical and Hospital Pharmacy* 1984; 9: 293-301.
54. Bowman BB, Nguyen P. Stability of thiamin in parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1983; 7: 567-8.
55. Smith JL, Canham JE, Wells PA. Effect of phototherapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamins stability in total parenteral nutrition admixtures. *J Parent Ent Nutr* 1988; 12: 394-402.
56. Gillis J, Jones G, Pencharz P. Delivery of vitamins A, D, and E in total parenteral nutrition solutions. *J Parent Ent Nutr* 1983; 7: 11-4.
57. Dahl GB, Jeppsson RI, Tengborn HJ. Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag. *Journal Of Clinical and Hospital Pharmacy* 1986; 11: 271-9.
58. Gomis P, Miguélez S, Navarro JA, Estenez 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.
59. Bara B, Serna J, García L, López C, Arroyo C, Cardona D, Bonal J. Estudio de la estabilidad de la vitamina C en presencia de cobre, en mezclas de nutrición parenteral en bolsas multicapa. *Nutr Hosp* 1995; 10 (S1): 41(S).
60. Billon-Rey F, Guillaumont M, Frederich A, Aulagner G. Stability of fat-soluble vitamins A (retinol palmitate), E (tocopherol acetate), and K1 (phyloquinone) in total parenteral nutrition at home. *J Parent Ent Nutr* 1993; 17: 56-60.
61. Lai HS, Chen WJ. Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients. *Nutrition* 2000; 16: 401-6.
62. Goulet O, de Potter S, Antébi H, Driss F, Colomb V, Béréziat G, et al. Long-term efficacy and safety of a new oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338-45.
63. Vahedi K, Béréziat G, Le Brun A, Perennec V, Evard D, Atlan P, et al. A randomized, double-blinded 3-month study in home parenteral nutrition patients with olive or soy oil-based lipid emulsions: safety, nutritional status, plasma and cell-membrane fatty acid profiles. *Clinical Nutrition* 1999; 18 (S1): 46.
64. Driscoll DF, Bacon MN, Bistran BR. Physicochemical stability of two types of intravenous lipid emulsion as total nutrient admixture. *J Parent Ent Nutr* 2000; 24: 15-22.
65. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Peterss H, Nehne J, Niemann W, et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clinical Nutrition* 2001; 20 (2): 121-57.
66. Kruimel JW, Naber AH, Curfs JH, Weker MA, Jansen JB. With medium-chain triglycerides, higher and faster oxygen radical production by stimulated polymorphonuclear leukocytes occurs. *J Parent Ent Nutr* 2000; 24: 107-12.
67. Heine J, Scheinichen D, Jaeger K, André M, Leuwer M. *Nutrition* 1999; 15: 540-5.
68. Goulet O, Potter S, Antébi H, Driss F, Colomb V, Béréziat G, et al. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338-45.
69. Granato D, Blum S, Rössle C, Le Boucher J, Malnoë A, Dudot G. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acids composition on immune cell functions *in vitro*. *J Parent Ent Nutr* 2000; 24: 113-8.
70. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998; 14: 158-63.
71. Ford EG. Nutrition support of Pediatric Patients. *Nutrition in Clinical Practice* 1996; 11: 183-91.
72. Collier S, Lo C. Advances in parenteral nutrition. *Current Opin Pediatr* 1996; 8 (5): 476-82.
73. Ross P, Ehrenkranz R, Kleiman CS, Seashore JH. Thrombus associated with central venous catheters in infant children. *J Pediatr Surg* 1989; 24 (3): 253-6.
74. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, Zlotkin S, Burrows P, Ingram J, et al. A cross-sectional study of catheter thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995; 126: 358-63.
75. Moclair A, Bates I. The efficacy of heparin in maintaining peripheral infusions in neonates *Eur J Pediatr* 1995; 154: 567-70.
76. Pediatric Central Parenteral Nutrition Solution with Heparin *International Journal Of Pharmaceutical Compounding* 1998; 2 (5): 369.
77. Moukarzel AA, Ament ME. Home parenteral nutrition in infants and children. En: Rombeau JL, Caldwell MD *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition*. 2nd edition. Philadelphia, Pennsylvania: Sanders Company 1993; 801-3.
78. Shilling CG. Compatibility of drugs with a heparin-containing neonatal total parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 313-4.
79. Alpan G, Eyal F, Springer C, Glick B, Goder K, Armon J. Heparinization of alimentation solutions administered through peripheral veins in premature infants: a controlled Study *Pediatrics* 1984; 74 (3): 375-8.
80. Vanston GL. Is heparine always compatible with TPN and fat emulsion admixtures? *Canadian J Hosp Pharm* 1998; 51: 271-2.
81. Silvers KM, Darlow A, Winterbourn CC. Pharmacological levels of heparin do not destabilize neonatal parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 1998; 22 (5): 311-5.
82. Chan DS. Recommended daily allowance of maintenance parenteral nutrition in infants and children. *Am J Hosp Pharm* 1995; 52: 651-3.
83. Raupp P, von Kries R, Schmidt E, Pfahl HG, Gunther O. Incompatibility between fat emulsion and calcium plus heparin in parenteral nutrition of premature babies. *Lancet* 1988; 26: 700.
84. Berkow SE, Spear ML, Stahl GE, Gutman A, et al. Total Parenteral nutrition with intralipid in premature infant receiving TPN with heparin: effect on plasma lipolytic enzymes, lipids and glucose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6 (4): 581-8.
85. Cochran EM, Phelps SJ, Helms RA. Parenteral Nutrition in Pediatric Patients *Clin Pharm* 1988; 7: 351-66.