Artículo Original / Original Article

Diseño y adecuación de una solución gluco-proteica con calcio a las necesidades de recién nacidos pre-término

Design and adequacy of a glycoprotein solution with calcium for the needs of preterm newborn infants

RESUMEN

Nuestro objetivo fue diseñar una solución gluco-proteica estandarizada con aporte de calcio y evaluar su adecuación en recién nacidos pre-término en las primeras horas de vida. Método: Se realizó un estudio piloto entre febrero de 2016 y febrero de 2017 en el que se diseñaron dos soluciones gluco-proteicas (vía central y vía periférica) para ser utilizadas en recién nacidos en las primeras horas de vida, que se adaptasen a los requerimientos de todos los recién nacidos en función del ritmo de infusión. Se diseñaron según las recomendaciones existentes y se elaboró el protocolo normalizado de trabajo para describir el proceso de elaboración y los controles de calidad requeridos (visual, gravimétrico y microbiológico). Se monitorizó la respuesta de esta solución gluco-proteica en recién nacidos pre-término. Resultados principales: Se elaboraron 54 lotes de soluciones glucoproteicas por vía central y 52 por vía periférica que se administraron a 47 recién nacidos pre-término sin presentarse complicaciones ni efectos adversos. Conclusiones: la concentración de calcio de la solución gluco-proteica se adapta a las necesidades de la mayoría de los recién nacidos pre-término. La elaboración de soluciones estandarizadas disminuye la carga de trabajo del servicio de farmacia y los costes económicos asociados. Palabras clave: Recién nacido pre-término; Aporte nutricional; Calcio.

ABSTRACT

Our aim was to design a standardized glycoprotein solution with calcium and evaluate adequacy for preterm newborn infants in the first hours of life. Method: Pilot study conducted between February 2016 and February 2017. Two glycoprotein solutions were designed (central and peripheral administration) to be used in newborns in the first hours of life to provide the requirements of all newborns depending on the infusion rhythm. The solutions were designed according to current recommendations, the standard operating procedure was drawn up describing the elaboration process, and the quality controls required (visual, gravimetric and microbiological). The response of this solution in preterm newborns was monitored. Main

María García-Lagunar¹, Amelia Chica-Marchal¹,
José Luis Leante-Castellanos², Mónica Martínez-Penella¹,
Alice Viney¹, Iris Muñoz-García¹.

1. Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia.
2. Servicio de Neonatología, Hospital Universitario de Santa Lucía,
Cartagena, Murcia.

Dirigir correspondencia a: María Henar García Lagunar.
Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario de Santa Lucía.
C/Mezquita s/n Paraje Los Arcos 30202 Cartagena (Murcia).
Teléfono: 968128600 (extensión 951485).
Fax: 968128628
Email: henargl@gmail.com

Este trabajo fue recibido el 01 de marzo de 2018.
Aceptado con modificaciones: 20 de abril de 2018.
Aceptado para ser publicado: 06 de julio de 2018.

results: During the study, 54 batches of central glycoprotein solutions and 52 of peripheral glycoprotein solutions were prepared and administered to 47 preterm newborns without complications or side effects in relation to their administration. Conclusions: The concentration of calcium used in the glycoprotein solution formulation was adapted to the requirements of most preterm newborns. The development of standardized solutions reduces the workload of the pharmacy service and the associated economic costs. Keywords: Preterm newborns; Nutritional support; Calcium.

INTRODUCCIÓN

La Nutrición Parenteral (NP) es parte fundamental del tratamiento médico integral de los neonatos. La NP ideal en

el recién nacido es aquella que suministra un aporte suficiente para un crecimiento óptimo, sin exceder sus capacidades metabólicas y de excreción¹. Está indicada en recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer (<1500g), en afecciones quirúrgicas del aparato digestivo y en cualquier neonato con incapacidad de adquirir por vía enteral los requerimientos nutricionales necesarios². De todas las indicaciones, la inmadurez funcional del tracto digestivo en el recién nacido prematuro es la más frecuente³.

Los recién nacidos pre-término (RNPT), especialmente los prematuros extremos (edad gestacional inferior a 31 semanas) no pueden cubrir sus necesidades nutricionales utilizando únicamente la vía enteral, debido a su inmadurez anatómico-funcional y, a que tanto el inicio como la continuación de la alimentación enteral está sujeta a incrementos limitados por el riesgo de enterocolitis necrosante⁴. En estos pacientes, el aporte de nutrientes, si la estabilidad hemodinámica del paciente lo permite, debe instaurarse lo antes posible para conseguir un crecimiento lo más similar al crecimiento intraútero⁵ y este aporte debe mantenerse hasta que se proporcione un volumen de alimentación enteral suficiente para lograr un aumento de peso adecuado⁴.

Por otra parte, el inicio del aporte de calcio de forma precoz reduce la hipocalcemia neonatal. Entre los factores que aumentan la probabilidad de sufrir hipocalcemia se encuentran la edad gestacional, la prematuridad y el bajo peso al nacer. El calcio es esencial para la integridad funcional de los sistemas nervioso, muscular y esquelético; interviene en la función cardíaca normal, en la función renal, en la respiración, en la coagulación sanguínea y en la permeabilidad capilar y de la membrana celular⁶. Se ha observado que dosis parenterales elevadas y precoces de calcio parecen mejorar la mineralización y robustez ósea⁷. Sin embargo, su administración intravenosa requiere un especial cuidado y control en las vías periféricas por donde se infunde debido a la irritación que produce en las paredes venosas, de manera que acorta el tiempo útil de las mismas y su extravasación da lugar a depósitos de calcio y úlceras que requieren tratamientos especiales^{6,8}. Una forma de minimizar los problemas relacionados con la infusión intravenosa de calcio es aportarlo a través de la NP⁸.

El objetivo de nuestro estudio es diseñar una solución gluco-proteica (SGP) estandarizada con aporte de calcio y evaluar su adecuación en recién nacidos pre-término en las primeras horas de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio piloto prospectivo que se llevó a cabo entre febrero de 2016 y febrero de 2017 en el que se diseñaron dos SGP estándar con aporte de calcio, una de administración por vía periférica y otra de administración por vía central, para ser utilizadas en recién nacidos en las primeras horas de vida y que se adaptasen a los requerimientos de todos los recién nacidos (RN) en función del ritmo de infusión.

Su composición se basó en las recomendaciones existentes⁴ e incluyó calcio para evitar el riesgo de fracturas y síntomas

clínicos de osteopenia aunque no incluyó ni sodio ni potasio, debido a que no se recomienda su administración en las primeras horas de vida para evitar el riesgo de hipernatremia hiperosmolar e hiperkalemia no oligúrica, respectivamente.

La nueva formulación de SGP con calcio se evaluó en los RNPT en los que se administró en las primeras 24 horas de vida. Se excluyeron los recién nacidos a término y aquellos RNPT que iniciaron la SGP después de las primeras 24 horas de vida.

Una vez diseñada la SGP con calcio, se llevó a cabo el protocolo normalizado de trabajo para describir el proceso de elaboración y control de calidad de ésta y se formó al personal implicado en la fabricación.

Se prepararon semanalmente dos lotes de soluciones glucoproteicas, uno de SGP centrales y otro de SGP periféricas, que se enviaban a la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos para facilitar su disponibilidad las 24 horas del día. Se elaboraron SGP centrales y periféricas para adaptarse a las necesidades y el acceso venoso disponible de todos los RNPT.

El control de calidad incluía control microbiológico, visual y gravimétrico. Para el control microbiológico se extraían 10 mL de una SGP de cada lote y se cultivaban 5 mL en medio de cultivo aerobio (BD BATEC Plus Aerobic/F Culture Vials) y 5 mL en medio de cultivo anaerobio (BD BACTEC Plus Anaerobic/F Culture Vials) durante 7 días a 37°C. En el control visual se comprobaba la ausencia de partículas y precipitados así como los datos de la etiqueta y las condiciones de conservación. Finalmente, en el control gravimétrico se comparaba el peso teórico estándar con el peso real obtenido en una báscula de precisión aceptando un $\pm 3\%$ de desviación.

Se evaluó la respuesta de los RNPT a la SGP monitorizando parámetros clínicos y analíticos para comprobar que no se produjeran complicaciones metabólicas, mecánicas o infecciosas. Las variables recogidas fueron: edad gestacional, género, peso, talla, perímetro cefálico, indicación de la SGP, duración de la SGP estándar, transición a NP individualizada, nutrición enteral o leche materna, aparición de complicaciones y controles analíticos que incluyeron glucosa, sodio, potasio, calcio, cloro y lactato tras el nacimiento y a las 24 horas de iniciar la SGP.

Los datos se recogieron de la historia clínica informatizada, del programa del laboratorio de análisis clínicos y de las gasometrías de sangre capilar de la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el paquete informático SPSS versión 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron semanalmente dos lotes de SGP, uno de centrales y otro de periféricas. En la tabla 1 se muestra la composición de las mismas.

Tabla 1. Composición de las soluciones gluco-proteicas.

SOLUCIÓN GLUCOPROTEICA VÍA CENTRAL	SOLUCIÓN GLUCOPROTEICA VÍA PERIFÉRICA
3,5 g aminoácidos	2,5 g aminoácidos
10 g glucosa	7,5 g glucosa
1,5 mEq calcio	1,5 mEq calcio
Volumen total: 100 mL	Volumen total: 100 mL

En cuanto a los controles de calidad, no se produjo crecimiento bacteriano ni se observaron partículas en suspensión en ninguno de los lotes elaborados durante el periodo de estudio (control microbiológico y visual, respectivamente). Respecto al control gravimétrico, las SGP periféricas estuvieron dentro del margen del $\pm 3\%$ de diferencia entre el peso teórico y el peso real. Sin embargo, en el caso de las SGP centrales se detectaron dos lotes con una desviación superior al 3% por lo que se desecharon y se elaboraron nuevamente. En total, se elaboraron 54 lotes de SGP central y 52 de SGP periférica.

Entre los recién nacidos que recibieron la SGP se incluyeron 47 RNPT en los que se administró en las primeras 24 horas de vida, de los que el 53,2% eran varones con una edad gestacional media de $29,3 \pm 3,2$ semanas. Las características basales de los RNPT se muestran en la tabla 2.

Las SGP fueron en 30 casos por vía central (63,8%) y en 17 por vía periférica (36,2%) durante una media de $1,5 \pm 1,4$ días. Tras este periodo, 42 RNPT pasaron a recibir nutrición parenteral individualizada, 4 leche materna y 1 falleció por fallo multiorgánico en relación con una hemorragia pulmonar.

En la tabla 3 se muestran los valores de la gasometría tras el nacimiento y a las 24 horas y en la tabla 4 se muestran las alteraciones metabólicas que se observaron

Tabla 2. Características basales de los recién nacidos pre-términos que han recibido la solución gluco-proteica con calcio.

	RNPT (n=47)
Prematuros moderados, n (%)	16 (34,0)
Prematuros extremos, n (%)	29 (61,7)
Prematuros inmaduros, n (%)	2 (4,3)
Género masculino, n (%)	25 (53,2)
Género femenino, n (%)	22 (46,8)
Edad gestacional, semanas	$29,3 \pm 3,2$
Peso, g	$1302,7 \pm 374,4$
Talla, cm	$37,9 \pm 7,6$
Perímetro cefálico, cm	$26,8 \pm 4,8$

en la gasometría capilar. Todas las alteraciones que se produjeron se encontraban dentro de la normalidad en las siguientes 48-72 horas. No se han observado otras complicaciones ni efectos adversos relacionados con la utilización de la SGP estándar con calcio.

Tabla 3. Valores analíticos en gasometría capilar tras el nacimiento y a las 24 horas de vida.

	Valor tras el nacimiento	Valor a las 24 horas	Rango de referencia
Glucosa (mg/dL)	$85,5 \pm 34,9$	$93,6 \pm 30,9$	38 - 96
Sodio (mmol/L)	$132,1 \pm 4,7$	$136,8 \pm 4,9$	132 - 146
Potasio (mmol/L)	$4,8 \pm 1,2$	$5,7 \pm 1,5$	3,6 - 5,8
Calcio (mg/dL)	$5,6 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,3$	4,3 - 5,4
Cloro (mmol/L)	$106,1 \pm 3,8$	$111,3 \pm 4,3$	95 - 116
Lactato (mmol/L)	$2,9 \pm 1,6$	$2,4 \pm 1,5$	1,4 - 4,1

Tabla 4. Alteraciones metabólicas en gasometría capilar tras el nacimiento y a las 24 horas de vida.

Alteraciones	Tras el nacimiento		A las 24 horas	
	Por debajo del valor de referencia	Por encima del valor de referencia	Por debajo del valor de referencia	Por encima del valor de referencia
Glucosa, n (%)	12 (25,5)	1 (2,1)	17 (36,2)	-
Sodio, n (%)	-	20 (42,6)	1 (2,1)	5 (10,6)
Potasio, n (%)	6 (12,8)	5 (10,6)	17 (36,2)	1 (2,1)
Calcio, n (%)	20 (42,6)	1 (2,1)	1 (2,1)	2 (4,3)
Cloro, n (%)	-	-	7 (14,9)	-
Lactato, n (%)	3 (6,4)	2 (4,3)	3 (6,4)	5 (10,6)

DISCUSIÓN

La disponibilidad de una SGP estandarizada para recién nacidos que sea accesible en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología ha permitido iniciar la terapia nutricional en las primeras horas de vida. Además, con la incorporación de calcio en esta SGP estándar, se ha disminuido la manipulación por parte del personal de enfermería evitando la utilización de otra vía adicional.

La estandarización de la NP permite cubrir las necesidades diarias de un grupo de pacientes con características similares entre sí⁹. A diferencia de los adultos, la mayoría de las NP en la población pediátrica son individualizadas ya que el RNPT y el recién nacido a término presentan grandes diferencias y precisan un aporte nutricional distinto, por lo que es difícil diseñar una NP ideal que cubra las necesidades de la mayoría de recién nacidos^{10,11}.

En los escasos estudios que han evaluado la estandarización de NP en niños se ha observado una reducción del número de infecciones y una disminución de los errores de prescripción y complicaciones causadas por un uso inadecuado de componentes incompatibles^{12,13}. Esto es debido a que las formulaciones estandarizadas disponen de estudios de compatibilidad y estabilidad previos que facilitan las fases de cálculo de las necesidades nutricionales, la prescripción, la transcripción, la validación y la formulación¹⁴.

En el estudio de Butler et al.¹⁵ se observó que la NP estandarizada en RNPT de muy bajo peso al nacer reduce los costes, provoca una recuperación más rápida del peso, disminuye el número de RN pequeños para su edad gestacional y con microcefalia en el momento del alta y reduce el tiempo con nutrición enteral, sin relacionarse con un aumento en el número de efectos adversos (sepsis, enterocolitis necrosante o mortalidad).

Al igual que en nuestro estudio, mezclas de aminoácidos, glucosa y electrolitos fueron evaluadas en el trabajo de Krohn et al.¹⁶ que analizaba la utilización 8 NP estándar,

aunque en una población pediátrica a partir de 3 meses. Además, en este estudio se podían modificar las soluciones estándar en campanas de flujo laminar. Este estudio concluyó que los desequilibrios electrolíticos fueron más frecuentes en los pacientes con NP individualizada frente a la estandarizada, lo que podía deberse a que los pacientes con NP individualizada podrían presentar un estado clínico más inestable¹⁷. En nuestro caso no se permitía la manipulación de las SGP porque el objetivo era su disponibilidad en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos y su rápida administración en las primeras horas de vida.

En el proceso de elaboración se reduce en gran medida la excesiva manipulación de las soluciones individualizadas, con el consiguiente riesgo de contaminación microbiológica y de errores potenciales, así, además de disminuir el tiempo de elaboración se optimizan los productos necesarios para su elaboración⁴.

Por último, serían necesarios documentos de consenso para evitar la gran diversidad en las pautas de prescripción y elaboración de NP y disponer una gama de soluciones de NP que se ajustasen a los diferentes requerimientos de macronutrientes, electrolitos y volúmenes de todos los pacientes¹⁸.

CONCLUSIÓN

La concentración de calcio utilizada en la formulación de la SGP se adapta a las necesidades de la mayoría de los RNPT. La existencia tanto de nutriciones parenterales individualizadas como estandarizadas, conserva la flexibilidad permitiendo dar cobertura las 24 horas del día, a la vez que aumenta la seguridad en el manejo y administración de las mismas, disminuye la carga de trabajo del Servicio de Farmacia y reduce los costes económicos asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durán PN, Pérez z M. Parenteral Nutrition in the newborn. *Rev Gastrohnp* 2006; 8(1): 19-34.

2. Gil A. Tratado de nutrición. Tomo IV. Nutrición clínica. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2010.
3. Martínez C, Sierra C, Pedrón C, Moreno JM, Lama R, Codoceo R. Enteral and parenteral nutrition in pediatrics. *AnN Esp Pediatr* 2000; 53(suplem 3): 1-33.
4. Gomis P, Gómez L, Martínez C, Moreno JM, Pedrón C, Pérez-Portabella C, et al. Consensus on paediatric parenteral nutrition: a document approved by SENPE/SEGHNP/SEFH. *Nutr Hosp*. 2007; 2(6): 710-719.
5. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011; 58(Suppl 1): 8-18.
6. Rodríguez JD, Cotes MI, Mellado JE, López V, Jara J, Ortiz s MJ. Calcic gluconate 10% endovenous: care of the infusion pathway in premature babies. *Enferm Glob* 2009; 15: 1-16.
7. Pereira da Silva L, Costa A, Pereira L, Filipe A, Villera D, Leal E. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bones strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 203-209.
8. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología: fisiopatología y manejo del recién nacido. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2001.
9. Riskin A, Shiff Y, Shamir R. Parenteral nutrition in neonatology. To standardize or individualize? *Isr Med Assoc J* 2006; 8(9): 641-645.
10. Meyer R, Timmermann M, Schulzke S, Kiss C, Sidler M, Furlano RI. Developing and implementing all-in-one standard paediatrics parenteral nutrition. *Nutrients* 2013; 5: 2006-2018.
11. Freitas RG, Nogueira RJ, Saron ML, Lima AE, Hessel G. Should pediatric parenteral nutrition be individualized? *Rev Paul Pediatr* 2014; 32(4): 326-332.
12. Colomb V, Marlowe ML, Bonnot D, Rigo J. Practical use of a new three-chamber bag for parenteral nutrition in pediatric patients: e-SPEN J. 2012; 7: e93-e99.
13. Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, Senterre T, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E, et al. Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 210-217.
14. Caba I, Cabello I A, Oya B, Marín JF, García J, Llácer C. Assessment of standard parenteral nutrition in children. *Nutr Hosp* 2010; 25(3): 449-455.
15. Butler TJ, Szekely LJ, Crow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol* 2013; 33(11): 851-857.
16. Krohn K, Balb J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 274-280.
17. Pozas del Río MT, Cuevas-Mons Vendrell M. Prescripción y estandarización de la nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2017; 34(Supl. 3): 40-43.
18. Pedrón C, Cuervas-Mons M, Galera R, Gómez L, Gomis P, Irastorza I, et al. Pediatric parenteral nutrition: clinical practice guidelines from the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) and the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). *Nutr Hosp* 2017; 34(3): 745-758.