

Original

Contenido de zinc y cobre en los componentes individuales de las mezclas para fórmulas pediátricas de nutrición parenteral total

A. M.^a Menéndez*, A. R. Weisstaub**, H. Montemerlo*, F. Rusi*, M.^a E. Guidoni*, A. Piñeiro** y M.^a L. Pita Martín de Portela**

*Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición (IADEIN). Larrea 955 (1122). Buenos Aires. **Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956, 2 p. (1113) Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Objetivos: 1) Determinar el contenido de zinc y cobre presente como contaminante en los componentes individuales destinados a preparar mezclas pediátricas de nutrición parenteral total; 2) Comparar los valores prescritos con las cantidades reales de zinc y cobre que tendrían las mezclas de nutrición parenteral total para un neonato de 1,2 kg de peso y para un niño de 10 kg de peso.

Materiales y métodos: Se determinó zinc y cobre por espectrofotometría de absorción atómica, en 59 productos de distintos laboratorios y lotes, correspondientes a 14 componentes diferentes, utilizados para preparar mezclas pediátricas de nutrición parenteral total, en Argentina.

Resultados: El agua estéril, las soluciones de cloruro de potasio y las mezclas de vitaminas no presentaron cantidades detectables de zinc y cobre. Se encontró contaminación en 11 componentes, con valores variables según el fabricante y el lote de cada producto. El cloruro de sodio, sulfato de manganeso, cloruro de cromo y el ácido selenioso contenían zinc y no contenían cobre. La solución de dextrosa y los lípidos presentaron las mayores cantidades de zinc y cobre. Algunas soluciones de sulfato de zinc contenían cobre y todas las soluciones de sulfato de cobre contenían zinc.

Conclusiones: 1) Se encontró zinc en nueve componentes y cobre en cinco, ambos no declarados en los rótulos. 2) La mezcla de nutrición parenteral total de prescripción habitual en Neonatología y Pediatría podría alcanzar una concentración final de zinc y cobre superior a las recomendaciones internacionales. 3) Las cantidades halladas de zinc y cobre no traerían inconvenientes en pacientes clínicamente estables, pero serían perjudiciales en aquellos con enfermedades inflamatorias, insuficiencia renal,

ZINC AND COPPER CONTENT IN INDIVIDUAL COMPONENTS USED TO PREPARE PEDIATRIC TOTAL NUTRITION MIXTURES

Abstract

Objectives: 1) to determine zinc and copper levels of contamination in the individual component solutions used to prepare the pediatric total parenteral nutrition mixtures in Argentina; 2) to compare zinc and copper amounts prescribed by the physician with the true amount given to a neonate weighing 1,2 kg and to a child weighing 10 kg, who would receive total parenteral nutrition formulas prepared with those component solutions.

Materials and methods: Zn and Cu were determined by atomic absorption spectrophotometry in 59 individual solutions belonging to 14 components chosen between the commercial products available in Argentina.

Results: zinc and copper, as contaminants, were found neither in the sterile water, nor in the potassium chloride or in the vitamin solutions. Zinc, but no copper, was detected in sodium chloride, manganese sulfate, chromium chloride and seleniose acid solutions. Zinc and copper were detected in dextrose, amino acids, calcium gluconate and lipid solutions at variable levels. Zinc sulfate solutions[®] contained between 90,4% and 140% of the declared content and a variable contamination with copper. Copper sulfate solutions[®] presented between 4% and 18% less the declared copper concentration and a variable contamination with zinc. Dextrose and lipid solutions presented the highest amount of zinc and copper. Therefore, the total parenteral mixtures prepared with the analyzed solutions must have had an excess of zinc and copper in relation to the prescription: ranging between 103% and 161% and between 7%-426% higher than the Zn and Cu amounts prescribed for neonates, respectively; the excess in the total parenteral nutrition for a child weighing 10 kg would range between 105% and 189% and between 7%-365% higher than the prescribed for Zn and Cu, respectively.

Conclusions: 1) nine components presented Zn and five Cu, both of them not declared in the label; 2) the

Correspondencia: Dra. Ana María Menéndez.
Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición.
Costa Rica 4550, 1.º 4 (1414) Buenos Aires, Argentina.
E-mail: aname@datamar.com.ar

Presentado en la Reunión de la Sección Ibero-Latino-Americana ILAS/ASPEN, Dallas, Texas, EE.UU febrero 12-15 del 2006. Este trabajo ha recibido el premio SENPE-ILAS ASPEN 2007.

Recibido: 28-VIII-2006.

Aceptado: 6-X-2006.

alteración hepática o colestasis. 4) Sería aconsejable solicitar la declaración en el rótulo del contenido real de zinc y cobre, para evitar tanto las deficiencias como los excesos, que pueden comprometer la evolución del paciente pediátrico grave.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:545-51)

Palabras clave: Zinc. Cobre. Contaminación. Componentes. Nutrición parenteral pediátrica.

usually prescribed total parenteral nutrition mixtures must have had a zinc and copper amount higher than the prescribed one according to international recommendations; 3) those figures would be safe in patients without complications, but it would be harmful in renal failure, hepatic compromise or colestasis mainly in pediatric patients; 4) It would be advisable to declare in the label the true content of zinc and copper, with the aim to avoid deficiencies and excess which would compromise the evolution of pediatric patients.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:545-51)

Key words: Zinc. Copper. Contamination. Components. Pediatric parenteral nutrition.

Introducción

La Nutrición Parenteral total (NPT), que se administra a individuos que no pueden recibir alimentación por vía oral, tiene como objetivo aportar al organismo todos los elementos nutritivos necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales y para lograr la recuperación del paciente¹. En el caso de un paciente pediátrico se deben sumar las necesidades del crecimiento para evitar deficiencias nutricionales responsables de daños irreversibles en la edad adulta. En la actualidad a todo recién nacido o lactante, que por factores fisiopatológicos no pueda alimentarse por vía oral, se le administran mezclas intravenosas de nutrición parenteral^{2,3}.

Cuando las fórmulas para de NPT no contienen todos los nutrientes necesarios, aparecen signos de deficiencia que han contribuido a ampliar los conocimientos acerca de los requerimientos de algunos nutrientes específicos. En el caso de los micronutrientes minerales se ha demostrado que los pacientes que reciben NPT sin la suplementación de Zn y Cu tienen un balance negativo de estos minerales con la consiguiente sintomatología clínica^{4,5}.

La deficiencia de zinc (Zn) produce retardo o detención del crecimiento, lesiones de piel con disminución de la cicatrización de las heridas y alteración de la función inmunitaria⁶. Estos síntomas se han evidenciado en pacientes que recibieron NPT sin agregado de Zn y algunos de los síntomas de deficiencia, tales como lesiones en la piel, revirtieron en 2 a 7 días con dosis terapéuticas de Zn⁷.

La deficiencia de Cu se puede presentar en individuos con nutrición parenteral o con diarreas crónicas⁸, manifestándose con neutropenia, anemia ferropénica, alteraciones de tejido conectivo, acromotipia, desmielinización, pancitopenia, hipercolesterolemia y alteraciones electrocardiográficas^{4,8,9}.

Por otra parte, las manifestaciones tóxicas del Zn y del Cu pueden ser desde leves hasta mortales. Los efectos adversos del exceso de Zn se asocian con deterioro del estado nutricional con respecto al Cu y al Fe, provocando anemia por deficiencia de Cu, alteraciones en la

respuesta inmune y en los niveles de las lipoproteínas de alta densidad y del colesterol¹⁰.

En el caso del cobre los efectos adversos comprobados de su exceso incluyen alteraciones gastrointestinales, daño hepático, deterioro del estado nutricional con respecto al Zn, Fe y Mo y disminución de la actividad fagocítica de los polimorfonucleares. Si el exceso es crónico se producirá cirrosis hepática con acumulación de Cu en hígado y otros órganos. Además, se deben cuidar particularmente los excesos de Cu en el caso de pacientes con nutrición parenteral que presenten colestasis o compromiso hepático. Este hecho debe ser tenido muy en cuenta en pacientes pediátricos, fundamentalmente en prematuros y lactantes^{10,11}.

En las fórmulas de NPT destinadas a los pacientes pediátricos el Zn y el Cu provienen de soluciones de concentración conocida y el médico prescribe la cantidad a administrar de acuerdo a las recomendaciones de AMA y ASPEN^{12,13}. Por otra parte los componentes individuales utilizados en la elaboración de mezclas para NPT pueden contener Zn y Cu como contaminantes no declarados en sus rótulos, proporcionando cantidades extra en relación a las prescritas, lo que podría comprometer seriamente la evolución de los pacientes pediátricos^{14,15}.

Objetivos

- Determinar el contenido de Zinc (Zn) y Cobre (Cu) en componentes individuales utilizados en la preparación de mezclas de NPT para pediatría.
- Con los datos obtenidos calcular la cantidad de Zn y Cu real de 2 fórmulas "tipo" de mezclas de NPT para pacientes pediátricos.
- Comparar la cantidad real administrada con la prescrita.

Materiales y métodos

Muestras analizadas

Se analizaron, en los años 2004 y 2005, 59 productos de distintos laboratorios y lotes, correspondientes a 14

Tabla I
Productos estudiados, lotes y laboratorios

| <i>Componente</i> | <i>Laboratorios</i> | <i>Lotes</i> |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| Dextrosa 70% | Rivero # | 0130867; 0310869; 0210869; 0110869; 0427880 |
| Aminoácidos infantil 10% | Fresenius * Rivero # Baxter @ | 1573 102886 0300034 |
| Cloruro de sodio 20% | FADA # Rivero # | 87406; 88325; 88479 0329879 |
| Cloruro de potasio | Roux Ocefa # | 5502813; 5503814 |
| Sulfato de magnesio 25% | Rivero # FADA # | 30868; 14872 86719; 87853; 86720 |
| Sulfato de zinc | Rivero # FADA # | 03869 86154; 86650; 87407; 88010 |
| Sulfato de cobre | Rivero # FADA # | 23865; 25869; 25869; 28857 86488; 87260 |
| Sulfato de manganeso | Rivero # | 10868; 11878 |
| Cloruro de cromo | Rivero # | 26872; 22880 |
| Ácido selenioso | Rivero # | 08866; 17881; 23879 |
| Gluconato de calcio | Rivero # FADA # | 225868; 125869; 101875; 325869; 129863 87210; 87211; 87909; 84068 |
| Lípidos 20% MCT/LCT | Fresenius * Braun * | SC1536; SC1590; SM1540; TK1727 5424A181 |
| Agua estéril | Roux Ocefa # | 2501687; 2503707; 2503702 |
| Vitaminas pediátricas | Rivero # | A/869; B/872 |

Laboratorios argentinos; * Laboratorios alemanes; @ Laboratorio norteamericano.

componentes de uso habitual en la preparación de mezclas de NPT pediátricas en Argentina (tabla I).

Metodología analítica

Las soluciones de dextrosa, aminoácidos, gluconato de calcio y vitaminas se mineralizaron por vía húmeda con ácido nítrico concentrado pro análisis (p.a.), utilizando bombas Parr (Nº de catálogo 4782) y en horno de microondas. Luego de la mineralización las muestras fueron enfriadas a -4 °C durante 1 hora y se abrieron bajo una campana con extractor de gases para ser llevadas a volumen con agua ultrapura. Las soluciones de lípidos se mineralizaron por vía seca, en mufla a 550 °C, y las cenizas fueron llevadas a volumen en medio ácido¹⁶. Los demás insumos, por ser soluciones

acuosas, se diluyeron cuando fue necesario. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado y las diluciones correspondientes se leyeron por duplicado. Los contenidos de Zn y Cu se midieron por espectrofotometría de absorción atómica (VARIAN, SPECTR AA 220), con lámpara de deuterio para corrección de fondo y llama de aire-acetileno. Las condiciones de lectura para Zn y Cu fueron, respectivamente: 213,9 y 324,8 nm; slit: 1,0 y 0,5 nm; corriente de lámpara: 5,0 y 4,0 mA (18). Rango de lectura: Zinc 0,25 a 1,5 mg/L ($r = 0,9753$); cobre: 0,25 a 2 mg/L ($r = 0,9989$). Se utilizaron Estándares Certificados para Cu (Merck, Titrisol, lote 9987) y para Zn (Riedel de Haen, Fixanal, código 498582). Los controles Interlaboratorio se realizaron en la Network EQAS Organizers (Consejería de Industria, Trabajo y Desarrollo Tecnológico), Dirección General de Trabajo, Centro de Seguridad y

Tabla II

Cantidad declarada y contenido real de Zn y Cu en las soluciones de Sulfato de Zn[®] y de Sulfato de Cu[®] (promedio, desvío estándar y rangos)

| Producto/Componente | Zinc µg/ml | Cobre µg/ml |
|-------------------------------|---------------------|-------------|
| Sulfato de Zinc [®] | Declarado en rótulo | 0 |
| | 1.000 | |
| | Encontrado | |
| | 1.122 ± 171 | 0,07 ± 0,13 |
| | 904-1.402 | 0-0,30 |
| Sulfato de Cobre [®] | Declarado en rótulo | 400 |
| | 0 | |
| | Encontrado | |
| | 1,41 ± 0,66 | 360 ± 27 |
| | 0,07 ± 1,81 | 329-396 |

Salud en el Trabajo. Gobierno de Cantabria, Santander España.

Todo el material utilizado fue tratado durante 24 horas con una solución de ácido nítrico al 20% y posteriormente lavado 6 veces con agua destilada y 6 veces con agua ultrapura (Easypure RF, compact ultrapure water system, Barnstead M?-cm).

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se expresaron como promedio ± desvío estándar (DE) y rangos.

Resultados

El agua estéril, las soluciones de cloruro de potasio y las vitaminas infantiles no presentaron cantidades detectables de Zn ni de Cu.

Las cantidades declaradas en los rótulos y los contenidos hallados de Zn y Cu en las soluciones de los productos farmacéuticos utilizados como fuentes de Zn y Cu figuran en la tabla II. Como puede observarse, en relación al rótulo de los productos de los 2 laboratorios estudiados, 5 soluciones de sulfato de Zn[®] presentaron entre 2,6% y 40% más de la cantidad declarada de Zn y una solución 9,6% menos. Por otra parte, todas soluciones de sulfato de Cu[®] (n = 6) presentaron entre 4% y 18% menos de lo declarado de Cu. Además, 2 soluciones de sulfato de Zn[®] presentaron contaminación con Cu (0,07 a 0,30 µg/mL) y, todas las soluciones de sulfato de Cu[®] presentaron contaminación con Zn (entre 0,07 y 1,81 µg/mL).

En la tabla III figuran los valores de Zn y Cu en los componentes individuales que presentaron valores detectables de contaminación, variables según el fabricante y el lote de cada producto.

El cloruro de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de manganeso, cloruro de cromo y ácido selenioso contenían Zn, pero no contenían Cu.

Las mayores cantidades de Zn y Cu se hallaron en las soluciones de dextrosa y de lípidos (MCT/LCT); esas cifras resultan de importancia porque estas soluciones se utilizan en grandes volúmenes. La concentración de Zn en el gluconato de calcio y en el sulfato de cobre fue considerable, aunque estas soluciones aportan escasa cantidad en la NPT, ya que se utilizan volúmenes pequeños.

Con los datos obtenidos, se calcularon las cantidades reales de Zn y de Cu que tendrían dos mezclas de NPT destinadas a: un neonato de 1,2 kg de peso (tabla IV) y un niño de 10 kg de peso (tabla V).

En la tabla IV puede observarse que en una NPT preparada para un neonato de 1,2 kg de peso el contenido real de Zn, considerando los resultados promedio encontrados, sería de 446,5 µg, mientras que el prescrito era de 360 µg; o sea que el contenido real de Zn es 24% mayor al prescrito. Sin embargo, dado el amplio rango del contenido de Zn encontrado en los componentes individuales, el contenido real administrado superaría entre 3,25% y 61% al prescrito.

En la misma tabla IV puede observarse que el contenido promedio real de Cu es de 53 µg, mientras que el prescrito era de 24 µg; o sea que el contenido real de Cu es algo más que el doble (121% más) en relación al prescrito. Es importante destacar que, dado el amplio rango del contenido de Cu encontrado en los componentes

Tabla III

Concentración de Zn y Cu (rango entre paréntesis) hallado como contaminación en los componentes individuales utilizados en la preparación de NPT

| Componente | N | Zn (µg/mL) | Cu (µg/mL) |
|--------------------------|---|-----------------------------|----------------------------|
| Dextrosa 70% | 5 | 0,86 ± 1,05 (0-2,65) | 1,07 ± 2,09 (0-4,80) |
| Aminoácidos infantil 10% | 3 | 0,08 ± 0,11 (0- 0,24) | 0,45 ± 0,13 (0,27-0,56) |
| Cl Na 20% | 4 | 0,19 ± 0,09 (0,09-0,32) | 0 |
| Sulfato de Magnesio 25% | 5 | 0,02 ± 0,02 (0-0,04) | 0 |
| Sulfato de Manganeso | 2 | 0,06 ± 0,04 (0,03- 0,08) | 0 |
| Cloruro de Cromo | 2 | 0,04 ± 0,03 (0,02-0,06) | 0 |
| Ácido Selenioso | 3 | 0,06 ± 0,03 (0,02-0,11) | 0 |
| Gluconato de Ca | 7 | 0,21 ± 0,62 (0-1,86) | 0,20 ± 0,32 0-0,71 |
| Lípidos 20% MCT/LCT | 5 | 1,54 ± 1,01 (0,39-2,52) | 0,68 ± 0,48 (0,18-1,16) |

Tabla IV
Contenido real promedio de Zn y Cu en la mezcla de NPT para Neonatos

| Componente | Volumen | Zn (µg) | Cu (µg) |
|----------------------------|------------|--------------|-------------|
| | mL | Promedio | |
| Dextrosa al 70% | 17 | 14,62 | 18,19 |
| Aminoácidos infantiles | 18 | 1,44 | 8,10 |
| Cloruro de potasio | 1,46 | 0 | 0 |
| Cloruro de sodio al 20% | 0,4 | 0,08 | 0 |
| Sulfato de magnesio al 25% | 0,29 | 0,02 | 0 |
| Sulfato de zinc 1 mg/ml | 0,36 | 420* | 0,03 |
| Sulfato de cobre 0,4 mg/ml | 0,06 | 0,08 | 21,56** |
| Sulfato de manganeso | 0,012 | 0 | 0 |
| Cloruro de cromo | 0,06 | 0,002 | 0 |
| Acido selenioso | 0,06 | 0,004 | 0 |
| Agua estéril | 128 | 0 | 0 |
| Gluconato de calcio | 5,22 | 1,10 | 1,04 |
| Vitaminas pediátricas | 1,2 | 0 | 0 |
| Lípidos al 20% MCT – LCT | 6 | 9,24 | 4,08 |
| Total | 178 | 446,5 | 53,0 |

*Zn: $360 + 60 = 420 \mu\text{g}$; **Cu: $24 - 2,44 = 21,56 \mu\text{g}$, (resultados de sumar o restar, de acuerdo a los contenidos hallados en los productos).

individuales, el contenido real administrado podría llegar a más de 4 veces el prescripto (7% a 426%).

En la tabla V se observa que en una NPT preparada para un niño de 10 kg de peso el contenido real de Zn, considerando los resultados promedio encontrados, es de $1.400 \mu\text{g}$, mientras que el prescripto era de $1.030 \mu\text{g}$; o sea que el contenido real de Zn sería 37% mayor al prescripto. Sin embargo, dado el amplio rango del contenido de Zn encontrado en los componentes individuales, la cantidad real administrada superaría entre 5% y 89% al prescripto.

En la misma tabla V, considerando los resultados promedio encontrados, el contenido real de Cu es de $418 \mu\text{g}$, mientras que el prescripto era de $206 \mu\text{g}$; o sea que el contenido real de Cu sería el doble (103% más) en relación al prescripto. Al igual que en la fórmula de neonatos, el contenido real administrado oscilaría entre 7% y 365 % más de lo prescripto, dado el amplio rango del contenido de Cu encontrado en los componentes individuales.

Tabla V
Contenido real promedio de Zn y Cu en una mezcla de NPT para Pediatría

| Componente | Volumen | Zn (µg) | Cu (µg) |
|----------------------------|--------------|----------------|--------------|
| | mL | Promedio | |
| Dextrosa al 70% | 118 | 101,48 | 126,26 |
| Aminoácidos infantiles | 155 | 12,4 | 69,75 |
| Fosfato de sodio | 1,03 | 0 | 0 |
| Cloruro de sodio al 20% | 9,09 | 1,73 | 0 |
| Cloruro de potasio | 27,77 | 0 | 0 |
| Sulfato de magnesio al 25% | 2,02 | 0,02 | 0 |
| Sulfato de zinc 1 mg/ml | 1,03 | 1.156* | 0,07 |
| Sulfato de cobre 0,4 mg/ml | 0,52 | 0,73 | 187,2** |
| Sulfato de manganeso | 0,21 | 0,01 | 0 |
| Cloruro de cromo | 0,39 | 0,02 | 0 |
| Ácido selenioso | 0,52 | 0,03 | 0 |
| Agua estéril | 654 | 0 | 0 |
| Gluconato de calcio | 11,20 | 2,35 | 2,24 |
| Vitaminas pediátricas | 5 | 0 | 0 |
| Lípidos MCT – LCT al 20% | 51,50 | 79,31 | 35,02 |
| Total calculado/L | 1.000 | 1.399,5 | 418,4 |

*Zn: $1.030 + 126 = 1.156 \mu\text{g}$; **Cu: $206 - 18,8 = 187,2 \mu\text{g}$ (se suma o resta, de acuerdo a los contenidos hallados en los productos).

Discusión

El recién nacido presenta condiciones fisiológicas especiales que implican elevadas necesidades metabólicas tanto si es un nacido a término como si es de bajo peso o prematuro. Por ello, es sumamente importante cubrir los requerimientos específicos de cada uno de los macro y micronutrientes: aminoácidos, lípidos, glucosa, electrolitos (sodio, potasio, fosfato, cloruro, magnesio), acetato, calcio, zinc, cobre, manganeso, cromo, selenio y molibdeno y vitaminas^{2, 18}.

Se debe tener en cuenta que el 75% del contenido corporal de Zn y Cu, en el recién nacido a término, es transferido al feto a partir de la semana 30 de gestación. Por lo tanto, los nacidos pretérmino deben recibir de inmediato estos oligoelementos en cantidad adecuada para cubrir las necesidades y para replecionar los depósitos^{5, 11, 18}.

Tabla VI
Comparación de las dosis de Zn y Cu para pacientes pediátricos con NPT, recomendadas por diferentes Sociedades Científicas

| Sociedades científicas | Zinc $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ | Cobre $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ |
|---|---|--|
| AMA, 1979 ¹² | 100-300 | 20 |
| ASPEN, 2002 ¹³ | No indica | 20 |
| Greene HL y cols. Guidelines for the use vitamins, trace elements, etc. 1988 ¹⁹ | 400 (pretérmino) 250 (término) 50 (niños) | 20 |
| Dosis habituales en los hospitales privados de este estudio | 300-500 | 20 |

Se ha demostrado en forma indiscutible la función del Zn en el crecimiento y desarrollo de los neonatos y niños. En la alimentación por vía oral la ganancia de peso está condicionada por la cantidad de Zn administrada y por su biodisponibilidad. En prematuros o niños que reciben NPT, el balance positivo de Zinc es un requisito esencial para lograr la respuesta anabólica y completar la maduración. Por ello es imprescindible administrar Zn en las fórmulas en cantidad adecuada a los requerimientos del paciente¹⁹.

La deficiencia de Cu fue detectada por 1ra. vez en 1972 en un niño que recibía NPT²⁰. Mas tarde fue evidenciada por otros autores en 1978²¹. Los signos más importantes de deficiencia de Cu son neutropenia y anemia microcítica hipocrómica, que no responde al tratamiento con Fe. Otras manifestaciones clínicas de la deficiencia severa son: desmineralización esquelética, despigmentación del cabello, palidez en la piel, aneurismas vasculares, anormalidades en el sistema nervioso central, retardo del crecimiento, hipotonía e hipotermia²².

En función de los mencionados conocimientos, desde 1979 se agregan Zn, Cu y otros micronutrientes en las fórmulas de NPT, tabla VI.

El Comité de Expertos de la Asociación Médica Americana considera que debido a la falta de reservas de Zn en los niños prematuros se deben administrar 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ para niños nacidos a término¹². En el trabajo de Friel y cols.²³ se observó la vulnerabilidad a la deficiencia de Zn en niños de muy bajo peso al nacer que recibían una fórmula preparada con solo 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$. Deficiencias moderadas de Zn antes de que puedan ser detectadas bioquímicamente se manifiestan con problemas de piel, pérdida de cabello, diarrea y retardo de crecimiento asociado a una disminución del factor de crecimiento insulina similar IGF1 (*Insulin-like growth factor type 1*)²⁴.

La práctica habitual en Argentina para fórmulas de NPT en pediatría es utilizar soluciones individuales de sulfato de Cu y de sulfato de Zn, que permiten manejar dosis mayores o menores según los requerimientos par-

ticulares de cada paciente. En nuestro caso se utiliza como aportador de Zn una solución de sulfato de Zn que contiene declarado en el rótulo 1.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La cantidad real en las soluciones analizadas (n = 6) osciló entre 904 y 1.402 $\mu\text{g}/\text{mL}$ que representa entre 9,6% menos y 40,2% más de lo declarado, lo cual (en 3 lotes) excedió la variabilidad aceptada²⁵. Según Pluhator cols., el exceso hallado (con respecto a la concentración del rótulo) podría deberse a una cantidad extra como práctica intencional de la industria, con objeto de evitar pérdidas durante la elaboración.

Las soluciones de dextrosa presentaron las mayores cantidades tanto de Zn como de Cu, con gran variabilidad según los lotes y fechas de vencimiento.

Además, lo mismo que han evidenciado otros autores^{15,26,27} los componentes analizados en el presente trabajo, para preparar las mezclas de NPT, presentaron contaminación con Zn en concentraciones variables según el tipo de fabricantes, componentes, lotes, fecha de vencimientos, etc.

Los presentes resultados evidencian cantidades detectables de Zn en el cloruro de sodio, y Zn y Cu en el gluconato de Calcio, a diferencia de Pluhator y cols., que no encontraron dicha contaminación. Por otra parte, nosotros no encontramos contaminación en el agua estéril, mientras que Pluhator encontró mas de 1 mg/L ¹⁴.

Las cantidades reales de Zn encontradas en el presente trabajo no serían excesivas en relación a las dosis que pueden producir toxicidad tanto en la fórmula para neonatos como para niños; sin embargo, deberían ser tenidas en cuenta en casos de NPT prolongada.

La solución de sulfato de Cu utilizada en nuestro caso como aportadora de Cu contiene declarado en el rótulo 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mientras que la cantidad real en las soluciones analizadas (n = 6) osciló entre 329 y 385 $\mu\text{g}/\text{mL}$ que representan entre 3,7 y 18% menos de lo declarado, excediendo en 3 de los lotes estudiados el valor aceptado como variabilidad²⁶.

Al igual que con el Zinc y de modo similar a lo evidenciado por otros autores los componentes analizados en el presente trabajo, para preparar las mezclas de NPT, presentaron contaminación con Cu en concentraciones variables según el fabricante, tipo de componente, lotes, fecha de vencimientos, etc.²⁶.

En el presente trabajo se encontraron cantidades detectables de Cu en la dextrosa, los aminoácidos, el gluconato de calcio y los lípidos, a diferencia de Pluhator y cols., que solamente encontró en los aminoácidos y en el agua estéril. Por consiguiente, nuestras mezclas de NPT contienen habitualmente un exceso de Cu en relación a lo prescripto¹⁶. Este exceso de Cu debe ser considerado fundamentalmente en pacientes que presenten colestasis o compromiso hepático¹¹.

En el caso del cobre los efectos adversos comprobados incluyen alteraciones gastrointestinales, daño hepático, interacción con Zn, Fe y Mo, deterioro del estado nutricional con respecto al Zn y al Fe y disminución de la actividad fagocítica de los polimorfonucleares. Además, un exceso de Cu podría provocar una

cirrosis hepática con acumulación de Cu en el hígado y en otros órganos. En pacientes que reciben NPT cuando se administra un exceso de Cu en forma crónica se produce acumulación hepática y daño hepatocelular^{8,11}.

Conclusiones

De los 14 componentes diferentes estudiados 9 presentaron Zn y 4 Cu, no declarados en las etiquetas de los productos.

De los 6 productos comerciales estudiados de sulfato de Zn[®] 5 contenían concentraciones de Zn mayores a las declaradas en el rótulo, mientras que en el caso del sulfato de Cu[®] las cantidades fueron inferiores a las declaradas en el rótulo.

Las mezclas de NPT de prescripción habitual en Neonatología y Pediatría alcanzarían concentraciones finales de Zn y de Cu superiores a las prescritas y mayores a las recomendaciones internacionales de ASPEN/ESPEN para pacientes pediátricos.

Las cantidades encontradas de zinc y cobre no traerían inconvenientes en pacientes clínicamente estables. Sin embargo el exceso de zinc podría producir efectos adversos en pacientes con enfermedades inflamatorias o insuficiencia renal. En el caso del exceso de cobre, se debe tener especial cuidado en neonatos y en niños con alteración hepática o colestasis.

Estos minerales provienen de contaminación no prevista y muy difícil de evitar y controlar por parte de la industria durante el proceso de fabricación de los componentes. En consecuencia, tanto los laboratorios fabricantes como los farmacéuticos deberían controlar periódicamente el contenido de zinc y cobre de los productos utilizados en la preparación de las mezclas de NPT.

Agradecimientos

- Este trabajo es parte de la Tesis de la Farmacéutica Ana María Menéndez para optar al Título de Dra. de la Universidad de Buenos Aires (UBA).
- Trabajo financiado por el subsidio SubCyT B 103, UBA.

Referencias

- Shils ME. Parenteral Nutrition. Chap 80. In Shils ME, Olson JA, Shike M. Modern Nutrition in health and disease. Ed. Lea & Febiger - 8° Ed, Vol 2, 1430-5; Malvern, USA, 1994.
- Peguero Monforte G. Alimentación Parenteral en Neonatología. Introducción. En: Alimentación Parenteral en Neonatología. Ed. Mosby-Doyma Libros. Pharmacia, España, 1-2; Barcelona, 1995.
- Moore MC, Green HL, Phillips B y cols. Evaluation of Pediatric multiple vitamin preparation for total Parenteral nutrition in infants and children. *Pediatrics* 1985; 77:530-538.
- Forbes G, Fracp MD, Forbes A. Micronutrient status in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. *Nutrition* 1997; 13:941-44.
- Okada A, Takagi Y. Trace element metabolism in parenteral and enteral nutrition. *Nutrition* 1995; 11:106-13.
- Cousins R, Hempe JM. Cinc. En: Present Knowledge in Nutrition, 6° ed., Chap. 28; pp. 251-260. M.L.Brown Ed. Nutrition Foundation, Washington, D.C., 1990.
- Solomons NW. Zinc. En: Baumgartner TG. Clinical Guide to Parenteral Micronutrition, 2 ed. Chap 9, pp. 215- 234. Ed Lyp-homed, Division of Fujisawa, USA, Gainesville, FL, 1991.
- Solomons NW. Copper. En: Baumgartner TG. Clinical Guide to Parenteral Micronutrition, 2 ed. Chap 10, 235- 251, Ed Lyp-homed, Division of Fujisawa, USA, Gainesville, FL, 1991.
- Johnson MA, Kays SE. Copper: its role in human nutrition. *Nutrition Today* 1990: 6-14.
- Dietary Reference Intakes for Vit A, Vit K, Arsenic, B, Cr, Cu, I, Fe, Mo, Ni, Si, Va and Zn. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes, Food and Nutr Board & Institute of Medicine, Nat Academy of Sciences, Washington, DC, 2001.
- Beshgetoor D, Hambidge M. Clinical conditions altering copper metabolism in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Supl.): 1017S-21S.
- American Medical Association, Department of Foods and Nutrition —1979b— Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use: A statement by an expert panel - *JAMA* 241 (19):2051-2054.
- Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, ASPEN Board, JPEN, 25:31SA, January-february, 2002.
- Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette R, Marriage BJ, Yascoff RW, Gramlich R. Trace Element Contamination of TPN.1. Contribution of component Solutions. *JPEN* 1999; 23:222-7.
- Menéndez AM, Montemerlo H, Weisstaub AR, Alloatti S, Rusi F, Guidoni ME, Casavola C, Piñeiro A, Pita Martín de Portela ML. Niveles plasmáticos y eritrocitarios de zinc y cobre en pacientes críticos con nutrición parenteral y su relación con el contenido de las fórmulas: estudio preliminar. *Nutr Hosp* 2005; 20:189-196.
- Official Methods of Analysis of the AOAC " 13th edition. Washington DC: Association of Official Analytical Chemists, 1980.
- Perkin Elmer Corp. Analytical method for atomic absorption spectrophotometry. Perkin Elmer Corp. Norwalk CT. 1971.
- Shulman RJ, Phillips S. Parenteral Nutrition in infants and children. *J Ped Gastroenter Nutr* 2003; 36:587-607.
- Greene HL, Hambidge MD, Schandler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of The American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1324-42.
- Karpel JT, Peden VH. Copper deficiency in long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 1972; 80:32-6.
- Sivasubramanian KN, Henkin RI. Behavioral and dermatological changes and low serum Zinc and Copper concentrations in two premature infants after parenteral alimentation. *J Pediatr* 1978; 93(5):847-51.
- O'Dell BL. Copper. En: Present Knowledge in Nutrition, 6° ed., Chap. 28; pp. 261-267. Brown ML. Ed. Nutrition Foundation, Washington, DC, 1990.
- Friel JK, Andrews WL. Zinc requirement of premature infants. *Nutrition* 1994; 10 (1):63-5.
- Fell Gordon S. Assessment of status. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 1998; 1(6): 491-7.
- USP 29-NF. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. Edición anual en español. Compendio de Normas Oficiales. Página 528, Rockville, USA, 2006.
- Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, Marriage BJ, Yascoff RW, Gramlich R. Trace Element Contamination of TPN. 2. Effect of storage duration and temperature. *JPEN* 1999; 23:228-32.
- Hak EB, Storm MC, Helms RA. Chromium and zinc contamination of parenteral nutrition solution components commonly used in infants and children. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 15:55 (2):150-4.