



Original / *Nutrición parenteral*

Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional

A. M. Menéndez^{1,2}, S. S. Farías³, R. Servant³, Y. Morisio³, Y. Mischia³, S. Simon¹, A. R. Weisstaub⁴ y M. L. Pita Martín de Portela^{2,4}

¹Carrera de Farmacia, Universidad de Belgrano. ²Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición. Buenos Aires. ³Gerencia de Química. CNEA, San Martín. Pcia. de Buenos Aires. ⁴Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Introducción: aluminio (Al) es un elemento tóxico que puede ser contaminante de productos farmacéuticos utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral (NP).

Objetivos: 1) determinar la concentración de Al en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de NP; 2) comparar las cantidades detectadas con los límites de la regulación internacional (FDA); 3) calcular la cantidad de Al administrada en fórmulas habituales de NP para neonatos, niños y adultos.

Materiales y métodos: El Aluminio fue determinado por Espectroscopía de Emisión Atómica-Plasma-Inductivo de Argón (Perkin Elmer 5100 DV) en 44 productos comerciales, de diferentes laboratorios y lotes, correspondientes a 16 componentes individuales: dextrosa; aminoácidos para adultos y pediátricos; lípidos; cloruro de potasio; cloruro de sodio, sulfato de magnesio; fosfato de sodio; gluconato de calcio; glicerofosfato de sodio; sulfato de zinc; elementos multitraza; agua estéril en ampollas y de gran volumen.

Resultados: Todos los componentes de gran volumen, excepto el agua, contenían entre 249 y 1.580 µg/L, superando entre 4 y 180 veces más que los niveles establecidos por la FDA (25 µg/L). Los componentes de pequeño volumen contenían entre 85 y 4.909 µg/L, no declarados en los rótulos.

Conclusiones: 1) La mayor cantidad de aluminio se encontró en el gluconato de calcio, fosfato de sodio y elementos multitraza. 2) Las mezclas de uso habitual para NP presentan niveles de Al mayores al límite de FDA. Los componentes que aportan mayor cantidad de aluminio en las mezclas de NP para adultos son: glucosa, aminoácidos y lípidos, pero en las de neonatos, el mayor aporte proviene de la dextrosa y gluconato de calcio. 3) En las

ALUMINUM CONTENT IN INDIVIDUAL COMPONENTS, USED TO PREPARE ADULT TOTAL PARENTERAL NUTRITION MIXTURES IN ARGENTINE, AND IN COMPARISON WITH INTERNATIONAL REGULATION

Abstract

Introduction: Aluminum (Al) is a toxic element which may contaminate pharmaceutical products used as individual components to prepare total parenteral nutrition mixtures (TPN).

Objectives: 1) to determine Al levels in the individual components used to prepare TPN mixtures; 2) to compare detected Al levels with those imposed by international regulations (FDA); 3) to calculate the total amount of Al administered to adult and children receiving those typical TPN mixtures.

Methods: Al was determined by Inductively Coupled Plasma- Atomic Emission Spectrometry (ICP-OES) (Perkin Elmer OPTIMA 5100 DV) in 44 individual products, from different labs and lots, belonging to 16 components available in Argentina: dextrose and amino acids for adult formulas and for pediatric formulas; lipids; potassium chloride; sodium chloride, magnesium sulfate; sodium phosphate; calcium gluconate; sodium glycerophosphate, zinc sulfate; multitrace elements; steril water (ampoules and great volume presentations).

Results: Al levels were detected in 43 of the 44 the studied components, except sterile water. The components of large volume presented between 249 y 1,580 µg Al/L, between 4 and 180 times FDA established levels (25 µg Al/L). Small volume components presented Al levels between 85 y 4,909 µg/L, not declared in labels.

Conclusions: The highest amounts of Al were detected in calcium gluconate, sodium phosphate and multitrace elements. 2) Usually prescribed TPN mixtures would have higher Al levels than those accepted by FDA regulation; 3) The highest aluminum concentration was provided by dextrose, amino acids and lipids in adult TPN mixtures. In neonate TPN mixtures, Al highest amounts were provided by dextrose and calcium gluconate. The calculated concentration of Al in TPN mixtures was higher than those stipulated by international regula-

Correspondencia: María Luz Pita Martín de Portela
E-mail: mportela@ffy.uba.ar

Recibido: 4-II-2014.

1.ª Revisión: 27-II-2014.

Aceptado: 3-IV-2014.

mezclas de NP para neonatos, niños y adultos la cantidad de aluminio administrado por kg de peso supera la recomendación de FDA (5 µg/kg de peso /día). Los productos comerciales deberían declarar el contenido de Al para no comprometer la evolución de los pacientes graves.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1380-1387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7320

Palabras clave: Aluminio. Componentes individuales para nutrición parenteral. Mezclas de nutrición parenteral. Legislación internacional. Legislación argentina.

Introducción

Los componentes individuales utilizados en la elaboración de mezclas para Nutrición Parenteral (NP) pueden contener minerales contaminantes que comprometan la evolución del paciente crítico^{1,2}. Su presencia depende de la naturaleza del elemento, su abundancia y disponibilidad en el medio, el estado atómico/específico y las condiciones fisicoquímicas de la mezcla. Esa contaminación puede presentarse con cierta frecuencia en los componentes individuales que provee la industria farmacéutica y las cantidades presentes varían según el tipo de fabricante, envase, componente analizado, lote, fecha de vencimiento^{3,4}.

El aluminio (Al) es el metal más abundante en la corteza terrestre y se encuentra extensamente distribuido, por lo cual es un contaminante bastante común en los procesos de elaboración de alimentos, medicamentos, drogas de síntesis, solución de lactato de sodio para diálisis y hemodiálisis y productos farmacéuticos utilizados como componentes individuales para preparar mezclas de NP^{5,6}.

Las diversas fuentes de contaminación con Al en la industria farmacéutica pueden provenir de impurezas naturalmente presentes en las materias primas, fundamentalmente en sales de magnesio y calcio, en envases de polietileno, polipropileno y material de vidrio, entre otros. Esta contaminación es muy difícil de evitar y controlar por parte de la industria farmacéutica durante los procesos de elaboración y fabricación de sus productos comerciales².

El Al es un metal peligroso para el hombre, por su carácter acumulativo, responsable de su toxicidad bioquímica y, las farmacopeas, indican el uso de técnicas espectroscópicas para su determinación^{7,9}. Los primeros casos de toxicidad de Al se evidenciaron en pacientes con enfermedad renal que recibían fluidos para diálisis conteniendo un exceso de Al. Los síntomas que presentaban eran neurológicos (encefalopatía), hepáticos, renales y trastornos óseos^{10,11}.

El mecanismo de acción de la toxicidad del Al no se conoce exactamente, pero se sabe que compite, en los sistemas biológicos, con los cationes, fundamentalmente con el magnesio⁹. Se une a la transferrina y al citrato en la sangre⁸, afecta los sistemas de los segundos mensajeros para el calcio y se une irreversiblemente a componentes nucleares^{6,13-16}.

tion (5 µg Al/kg (body weight)/ d). It would be advisable for manufacturers to declare the content of aluminum in the label, with the aim of avoiding toxicities which would compromise the critical patients' evolution.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1380-1387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7320

Key words: Aluminum. Individual products for parenteral nutrition. Parenteral nutrition mixtures. International regulations (FDA). Argentine legislation.

La Food and Drug Administration (FDA), (EE UU), en base al conocimiento de que el Al puede alcanzar niveles tóxicos con la administración de la NP prolongada, realizó una propuesta, que ASPEN publicó en 1991, para regular la cantidad de Al en las soluciones parenterales¹⁷. Sin embargo, pasaron 10 años hasta que en el año 2000, se publicó la regulación¹⁸ que se efectivizó en julio del 2004¹⁹. Ese documento establece que las soluciones parenterales de gran volumen deben contener menos de 25 µg Al/L.

Los neonatos prematuros constituyen un grupo que está particularmente en riesgo por su inmadurez renal y porque necesitan grandes cantidades de soluciones de calcio y fosfato, que son los productos que presentan mayor nivel de contaminación¹⁸.

Los trabajos de investigación indican que pacientes con función renal disminuida, incluyendo los neonatos prematuros, que reciben nutrición parenteral con cantidades mayores de 4 o 5 µg/Al/kg peso corporal /día presentan alteraciones óseas y del sistema nervioso central por acumulación de Al²⁰, aunque el depósito en diversos tejidos puede ocurrir aún con niveles menores¹⁹.

Sin embargo, en la mayoría de los países, entre ellos Argentina, no existe control ni legislación sobre límites máximos de Al en las soluciones intravenosas utilizadas para administrar medicamentos o en los componentes para preparar mezclas de NP.

Objetivos

- Determinar los niveles de contaminación con Al en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de NP en Argentina.
- Comparar las cantidades de Al determinadas en los componentes individuales y las calculadas en las mezclas de NP con los límites superiores fijados por la regulación internacional.
- Calcular la cantidad total potencial de Al administrada a prematuros, niños y adultos que deben recibir mezclas de NP por sus condiciones fisiopatológicas.

Materiales y métodos

Materiales

- *Productos comerciales estudiados:* se determinó Al en 44 productos comerciales, de diferentes la-

laboratorios farmacéuticos y diversos lotes, correspondientes a 16 componentes individuales disponibles en Argentina, utilizados como nutrientes para preparar NP. En la tabla I figura el número de muestras analizadas de cada producto.

Los envases de las soluciones de dextrosa 50% y agua estéril de gran volumen fueron de plástico. El resto de los envases de los productos fueron de vidrio.

- **Metodología de laboratorio:** En todos los casos las determinaciones se realizaron entre 1 y 2 años antes de la fecha de vencimiento. Las determinaciones de las 44 muestras fueron realizadas por triplicado, en la Gerencia de Química de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), mediante Espectroscopía de Emisión Atómica - Plasma Inductivo de Argón (ICP-OES). Se utilizó un equipo ICP-OES OPTIMA 5100 DV Perkin Elmer (EEUU), provisto de detector de estado sólido (Segmented Coupled Charge Device-SCCD), utilizable en un rango espectral de unos 250 nm (240-403 nm). Se utilizó para este estudio un nebulizador de flujo cruzado asociado a una cámara de expansión tipo Scott y un auto-muestreador tipo Perkin Elmer (EEUU) AS 90 Plus. La optimización y validación del método de determinación fue realizada según lineamientos de la Norma ISO/ IEC 17025: 2005, que incluye la evaluación de la incertidumbre y la determinación de los siguientes parámetros: selectividad, linealidad, precisión (repetibilidad de cada analista y reproducibilidad intermedia), veracidad (expresada como sesgo), límites de detección y de cuantificación. El sesgo fue calculado usando material de referencia certificado de matriz NIST (SRM® 1643 e) (EEUU) y la precisión fue evaluada usando diluciones apropiadas de estándares CertiPUR® (Merck, Alemania) multielementales (que contenían Al y otros metales traza). Los límites de detección, de cuantificación y la comparación de los resultados con los valores certificados para Al figuran en la tabla II. Las muestras con materia orgánica fueron digeridas en un sistema a microondas de laboratorio (Milestone *mls* 120 MEGA, Italia), utilizando ácido nítrico (c); luego, se realizaron las diluciones adecuadas con agua ultrapura (Millipore, Barnstead (EEUU)).
- **Contenido total de Al de las mezclas de NP:** fue calculado en base a los resultados promedio del contenido de Al de los componentes individuales analizados y considerando la composición de fórmulas de prescripción habitual para pacientes adultos, pediátricos y prematuros (tabla III).

Tabla I
*Productos comerciales analizados**

Componente	(n)	Lotes
Dextrosa 50%	4	114069036, 9393C11, 10030437
Aminoácidos 10%	3	9253A161
Aminoácidos 15%	3	16CLO149
Aminoácidos 10% Pediátricos	3	0101951, 4915
Lípidos 20%	2	033A181
Potasio cloruro (3 mEq/mL)	4	P10031, 97909
Sódio cloruro 20%	4	P9447, 98395, 0231933
Magnesio sulfato 25%	3	P9880, 88060
Fosfato de sodio	3	01A/930
Calcio gluconato 20%	4	L9366-1, 132-006
Glicerofosfato de sodio	3	19939
Zinc sulfato, 1 mg/ml	2	95073
Manganeso Sulfato	1	29895
Elementos multitraza (9)	1	9485C33
Agua estéril ampollas	2	9393C11
Agua estéril, envase x 500 mL	2	9101942
Total productos estudiados	44	

*Laboratorios estudiados: Rivero, BBraun, Surar-Pharma, Norgreen, Larian-Veinfar, FADA, Drawer, Fresenius.

Resultados

Las concentraciones de Al, expresadas en $\mu\text{g/L}$, se observan en las tablas IV a) y IV b) para los componentes estudiados de gran y pequeño volumen, respectivamente.

Todos los componentes analizados de gran volumen, excepto el agua estéril, contenían cantidades de Al en un rango de 249 y 1.580 $\mu\text{g/L}$, cifras de 10 a 63 veces mayores que los límites máximos establecidos por FDA para soluciones parenterales de gran volumen (25 $\mu\text{g/L}$)¹⁸. Los componentes de pequeño volumen analizados, contenían cantidades en un rango de 85 y 4909 $\mu\text{g/L}$, sin estar declarados en las etiquetas, como lo fija la FDA¹⁸.

Con los valores promedio de los resultados obtenidos se calculó la concentración total de Al aportado por mezclas preparadas según las fórmulas de NP de prescripción habitual en Argentina. Las cifras de Al aportado por las mezclas preparadas, expresadas en $\mu\text{g Al/día}$, serían: para neonatos de 63; para niños 342 y para adultos 1.285.

Si consideramos las mezclas de NP administradas como soluciones de gran volumen, los valores de Al expresados en $\mu\text{g/L}$, serían 14 a 26 veces mayores que el límite fijado por la FDA (fig. 1).

Además, con los datos obtenidos se calculó la cantidad de Al por kg de peso y por día que recibirían los pa-

Tabla II
Límites de cuantificación, de detección y sesgo para aluminio

Elemento	Longitud de onda (mm)	Límite de cuantificación ($\mu\text{g/mL}$)	Límite de detección ($\mu\text{g/mL}$)	Sesgo (%)
Aluminio	394.401	0,020	0,006	0,9

Tabla III
Composición promedio de las mezclas de NP de prescripción habitual

Grupo etáreo	Neonatos [#]	Niños*	Adultos
<i>Nutrientes</i>	<i>Cantidad</i>		
Dextrosa 50% (g)	10-14	70-83	300
Aminoácidos (g)	2,0-3,5 Pediátricos	15 Pediátricos	60 Adultos
Lípidos al 20% (g)	1,0-3,0	10-15	60
Potasio (Cloruro) (mEq)	1,46	15	60
Sodio (Cloruro) (mEq)	2,25	14-18	60
Magnesio (Sulfato) (mEq)	0,6	3-5	7
Fósforo (Fosfato de sodio o potasio) (mEq)	1,92	10-20	45-54
Calcio (Gluconato) (mEq)	1,92	4,6	4,6
Glicerofosfato de sodio (Mmol)	1-1,5	10-15	10-20
Zinc (mg) (Sulfato)	0,36	3-4	5
Cobre (mg) (Sulfato)	0,024	0,5	0,5
Manganeso (µg) (Sulfato)	1,2	10	80
Cromo (µg) (Cloruro)	1,2	2	4
Selenio (µg) (Acido selenioso)	1,2	10	40
Molibdeno (µg) (Molibdato de amonio)	-	-	50
Vitaminas (mL)	1,2 Pediátrico	5 Pediátrica	5 Adultos
Agua estéril csp volumen final (mL)	70-120	1000-1200	1500-2500

*Fórmula promedio calculada para un niño de 10 kg; [#]Fórmula promedio calculada para un neonato de 1.200 g.

Tabla IV A

Valores promedio de aluminio en los componentes de gran volumen estudiados y rangos (entre paréntesis)

Componente (Volumen del envase)	Aluminio (µg/L)
Dextrosa 50% (500 mL)	1.100 (249-1.410)
Aminoácidos 10% (500 mL)	570 (490-610)
Aminoácidos 15% (500 mL)	570 (352-872)
Aminoácidos 10% Pediátricos (500 mL)	532 (328-735)
Lípidos 20% (500 mL)	890 (370-1.580)
Agua estéril (500 mL)	0

Tabla IV B

Valores promedio de aluminio en los componentes de pequeño volumen estudiados y rangos (entre paréntesis)

Componente (Volumen del envase)	Aluminio (µg/L)
Potasio cloruro, 3 mEq/mL (amp x 5 mL)	140 (120-165)
Sodio cloruro 20% (amp. x 10 mL)	130 (120-220)
Magnesio sulfato 25% (amp x 5 mL)	110 (85-130)
Fosfato de sodio (Frasco amp. x 10 mL)	4.460 (4.638-4.809)
Glicerofosfato de sodio (Frasco amp. x 20 mL)	3.870 (2.860-4.909)
Calcio gluconato 20% (amp. x 10 mL)	4.000 (3.100-4.200)
Zinc sulfato, 1mg/ml (amp. x 10 mL)	1.150 (1.120-1.175)
Manganeso Sulfato (amp. x 10 mL)	1.060
Elementos multitraza (9 elementos) Fco. amp. x 10 mL	4.250

cientes neonatos (peso promedio, 1,2 kg), niños (peso promedio, 10 kg) y adultos (peso promedio, 60 kg) a los cuales se les administra NP. Los resultados revelan que la cantidad sería entre 4 y 10 veces mayor al valor

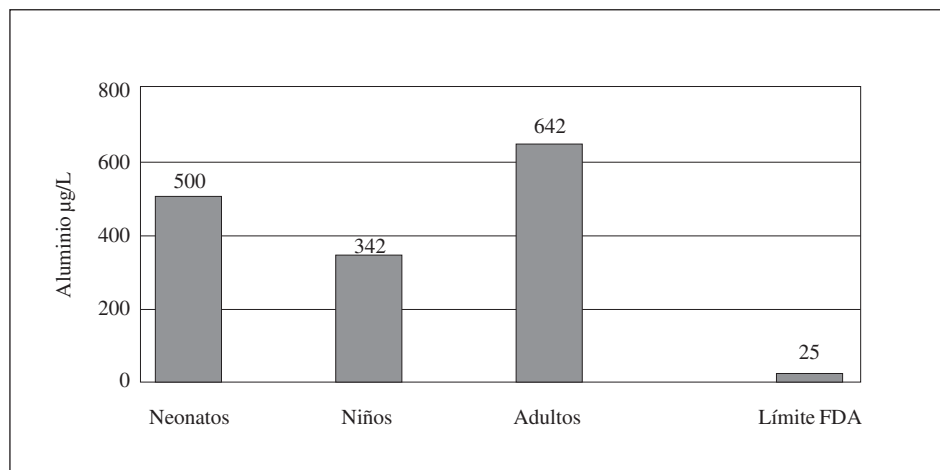


Fig. 1.—Al en mezclas de NP vs límite FDA (µg/L).

máximo recomendado por la FDA (5 µg Al/kg peso corporal/día) (fig. 2).

Discusión

Los resultados del presente trabajo evidenciaron valores elevados de Al en 43 de los 44 componentes analizados, en un rango de 85 a 4.900 µg Al/ L, variable según el laboratorio y el lote analizado.

El *Federal Register (EE UU)*¹⁸ considera soluciones parenterales de gran volumen a las de aminoácidos, dextrosa concentrada, emulsiones lipídicas, agua estéril para inyección, soluciones salinas y soluciones con electrolitos, pudiendo extenderse a otras no incluidas. Los resultados del presente estudio evidenciaron que, de las seis soluciones de gran volumen estudiadas, el agua estéril no presentó cantidades detectables de Al, pero cinco presentaron concentraciones superiores a 25 µg/L Al/L, límite máximo establecido por FDA (tabla

IV a). Las soluciones de dextrosa presentaron los valores más elevados y aportaron el mayor porcentaje del total del Al administrado diariamente, tanto en las fórmulas para adultos como en las de pediatría y para neonatos (42 a 51%) (fig. 3). Las emulsiones lipídicas contribuyeron con cantidades mayores en las fórmulas de adultos (21%) que en las de pediatría y neonatología (13 y 8,5%, respectivamente), mientras que el porcentaje de Al de los aminoácidos representó el 20-23% del total de la fórmula, en todos los grupos.

El *Federal Register (EE UU)* también indica que las soluciones parenterales de pequeño volumen deben colocar en la etiqueta el contenido máximo de Al a la fecha de vencimiento¹⁸. Esas soluciones incluyen sales de calcio (gluconato, cloruro), sales de potasio (acetato, cloruro, fosfatos), sales de sodio (acetato, lactato y fosfato), sales de magnesio (sulfato), soluciones múltiples de electrolitos, multivitaminas de uso IV, elementos traza y vitaminas en dosis individuales. Todas estas soluciones deben decir: *WARNING: este producto con-*

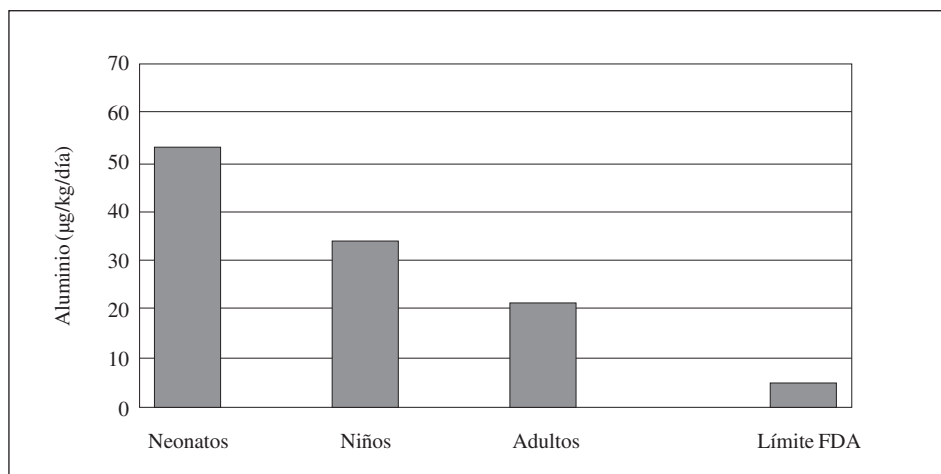


Fig. 2.—Aluminio administrado en mezclas de NP por kg de peso corporal (µg/kg/día).

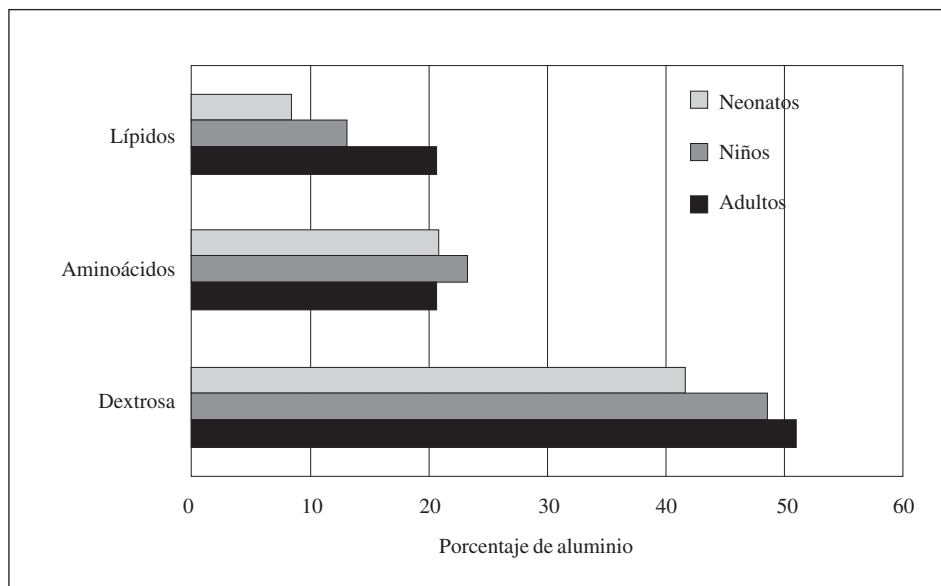


Fig. 3.—Porcentaje de aluminio aportado por los componentes de gran volumen en la NP.

tiene aluminio que puede ser tóxico¹⁹. Sin embargo, esta recomendación no es obligatoria en las soluciones comercializadas en Argentina.

Los resultados de este estudio muestran que, en las soluciones de pequeño volumen, se encontraron cantidades de Al superiores a 4.000 µg/L en el gluconato de calcio, glicerofosfato y fosfato de sodio y en los elementos multitraza (tabla IV b). La concentración de Al del gluconato de calcio representó el 29% del total en las fórmulas para neonatología, debido al volumen que es necesario utilizar para cubrir las necesidades de calcio del neonato, mientras que en las de pediatría y adultos solo representó el 12% y 3% respectivamente (fig. 4).

Nuestros resultados concuerdan con los de algunos trabajos publicados por otros autores que muestran niveles muy variables de Al en la mayoría de los componentes individuales utilizados para preparar las mezclas de NP, así como en las mezclas preparadas (tabla V).

Pluhator y cols.² estudiaron, en 1999, los niveles de Al en 8 componentes individuales para preparar las mezclas de NP y su contribución en una fórmula para adultos típica de su institución (Alberta, Canadá). La metodología utilizada fue Espectroscopía de Emisión Atómica-Plasma Inductivo (ICP-OES), similar a la del presente trabajo, pero sin someter a digestión las muestras conteniendo materia orgánica. Por ello, sólo informan los resultados referentes a las soluciones de aminoácidos y refieren que no se pudieron analizar las de dextrosa por la dilución que hubiese sido necesaria para eliminar la interferencia de materia orgánica. En cuanto a las soluciones de pequeño volumen, encuentran que el cloruro de sodio, el cloruro de potasio, el sulfato de magnesio y los elementos multitraza contribuyen cada uno en menos de 10% del Al total de la NP, mientras que el gluconato de calcio representa entre 60 y 80% del Al total de la fórmula (fig. 4).

Advenier y cols.¹¹, en Francia, analizaron el contenido de aluminio en varios componentes individuales para preparar las mezclas de NP entre 1990 y 2003, utilizando espectrometría de absorción atómica con horno de grafito. Encontraron, una disminución en los niveles de Al en las soluciones de aminoácidos de 1 laboratorio

(138, 79 y 35 µg Al/L, en los años 1990, 1995 y 2003, respectivamente). En el caso del gluconato de calcio también encontraron disminución en los niveles de Al (de 1.231 a 688 µg/L), aunque en todos los casos el contenido de Al del gluconato de calcio representó un porcentaje elevado del Al total de las mezclas de NP de pediatría en una fórmula típica de su institución (fig. 4). En el caso de las soluciones de lípidos y de aminoácidos, de algunos laboratorios, encontraron niveles superiores a los máximos de la FDA. Estos autores encuentran que el Al administrado a los 10 pacientes estudiados, µg Al/kg peso corporal/día, en un caso es inferior a la cifra recomendada por ASPEN de 5 µg Al/kg peso corporal/ día, oscilando en los 9 restantes entre 3,5 y 10,7 µg Al/kg peso corporal/ día. Sin embargo, si se realiza el cálculo en función del peso de los pacientes y del volumen de NP administrado los niveles de aluminio oscilan entre 29 y 285 µg Al/L, cantidades superiores en todos los casos a la recomendación de FDA (EE UU) para soluciones de gran volumen.

Oliveira y cols., en 2010²², encontraron cantidades superiores a los 25 µg Al/L en las soluciones de gran volumen de aminoácidos y lípidos. En las soluciones de pequeño volumen hallan los mayores niveles en el gluconato de calcio (19.400 ± 210 µg/L) y en los elementos multitraza (2.065 µg/L). Además, estos autores encontraron en 44 de 45 mezclas de NP analizadas cantidades entre 53-1.900 µg Al/L, que se incrementan al medir el contenido de aluminio en los envases plásticos utilizados para la preparación y administración de las mezclas de NP al paciente.

Por otra parte, Poole RL y cols.²³ analizaron en EEUU, en 2011, 33 productos de 6 laboratorios farmacéuticos que declaraban en el rótulo el Al, de acuerdo a la reglamentación vigente en ese país a partir de 2004. Estos autores determinan las concentraciones de aluminio por Espectroscopía de Emisión Atómica-Plasma Inductivo (ICP-OES) encontrando valores significativamente menores a las informadas en los rótulos, postulando que los valores declarados en el rótulo podrían representar el contenido de aluminio extrapolado por el fabricante a la fecha de vencimiento producto. En este

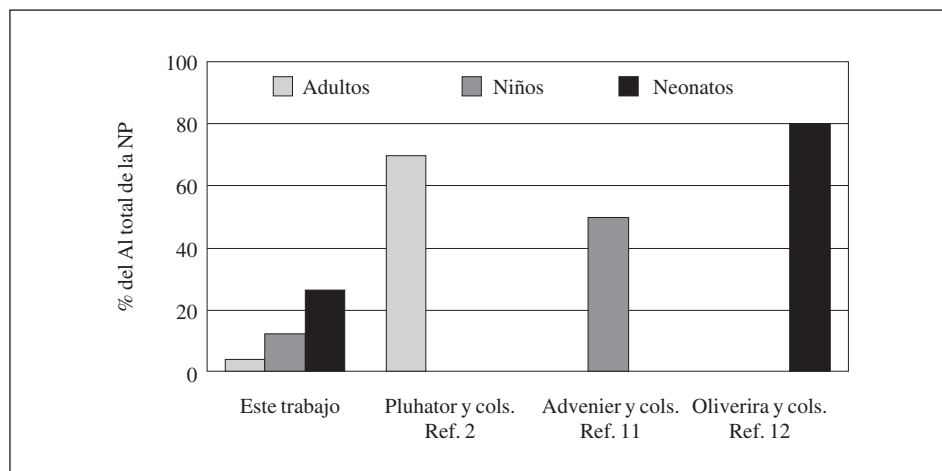


Fig. 4.—Porcentaje del total de Al aportado por el gluconato de Ca en NP.

Tabla V

Presencia de Al en componentes individuales de gran volumen utilizados para preparar las mezclas de NP estudiados por algunos autores en relación límite máximo establecido por FDA (25 µg/L)

<i>Componente gran volumen</i>	<i>Pluhator y cols. 1999 Ref. 2</i>	<i>Advenier y cols. 1990-1995 Ref. 11</i>	<i>Advenier y cols. 2003 Ref. 11</i>	<i>De Oliveira y cols. Ref. 22</i>	<i>Presente trabajo</i>
Dextrosa	ND	<25 µg/L	<25 µg/L	<25 µg/L	>25 µg/L
Aminoácidos	>25 µg/L	Variable	variable	>25 µg/L	>25 µg/L
Lípidos 20%	ND	ND	>25 µg/L	variable	>25 µg/L
NPT	>25 µg/L NP típica		>25 µg/L En 8 NP	>25 µg/L en 44 de 45 NP	>25 µg/L

aspecto también se debe tener en cuenta que la metodología utilizada y los niveles de detección de las determinaciones deberían ser informados por el Laboratorio fabricante para interpretar y comparar correctamente los resultados.

La reducción de los altos niveles de Al, encontrados por todos los autores en el gluconato de calcio y en el fosfato de sodio, constituye un objetivo importante de los profesionales y un desafío para la industria farmacéutica. Es prioritario disminuir la contaminación de esas soluciones, utilizadas en cantidades elevadas en la elaboración de mezclas de NP para prematuros y niños, investigando medidas alternativas para reducir el aporte de Al en las mezclas de NP²⁴.

Los componentes individuales utilizados en la elaboración de mezclas para NP, en Argentina, no están obligados a declarar en las etiquetas la presencia de oligoelementos esenciales, salvo aquellos que los aportan específicamente, ni los elementos contaminantes que pueden ser tóxicos, como el Al. En consecuencia, la legislación nacional debería contemplar la declaración del contenido de elementos contaminantes en los productos comerciales utilizados en la preparación de las mezclas de NP. Sería recomendable que, hasta tanto exista una reglamentación al respecto, los laboratorios fabricantes y los profesionales farmacéuticos controlen periódicamente el contenido de los elementos contaminantes, ya que en el caso de los esenciales proporcionarían cantidades extra en relación a las prescritas, y en relación Al se podrían evitar problemas que comprometan la evolución de los pacientes graves.

Conclusiones

- Los resultados del presente trabajo evidenciaron valores elevados de Al en 43 de los 44 componentes analizados, en un rango que varió según el laboratorio y el lote analizado.
- El Al hallado en 5 de los 6 componentes estudiados de gran volumen, superó entre 10 y 63 veces el límite superior fijado por la FDA.

- Los 9 componentes estudiados de pequeño volumen contenían Al, no declarado en los rótulos de los envases.
- Las mayores cantidades de Al se encontraron en el gluconato de calcio, fosfato y glicerofosfato de sodio y en los elementos multitraza.
- Los componentes que aportan mayor cantidad de Al en las mezclas de NP para adultos son dextrosa, aminoácidos y lípidos. En las mezclas para neonatos, el mayor aporte proviene de la dextrosa y gluconato de calcio.
- En las mezclas de NP para neonatos, niños y adultos la cantidad de aluminio administrado por kg de peso por día representaría un nivel entre 21 y 53 veces mayor que lo recomendado por la FDA (5 µg/kg/día).
- Se debería contemplar en la legislación que los fabricantes declaren, en los productos comerciales, el contenido de Al, lo cual evitaría problemas que comprometan la evolución de los pacientes graves.

Referencias

1. Menéndez AM, Montemerlo H, Weisstaub AR, Alloatti S, Russi F, Guidoni ME, Casavola C, Piñeiro A y 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. *Nutrición Hospitalaria* 2005; 20 (9): 189-96.
2. Pluhator-Murton M y cols. Trace element contamination of Total Parenteral Nutrition. Contribution of Component Solutions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999; 23 (4): 222-7.
3. Perkiewicz M, Cosslett A, Muhlebach S and Dudrick SJ. Cap 6. Parenteral Nutrition. in Sobotka Lubos Basics in Clinical Nutrition. Third Edition. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN. 2004: 264-9.
4. Menéndez AM, Weisstaub AR, Montemerlo HJ, Rusi F, Guidoni ME, Piñeiro A, Pita Martín de Portela ML. Contenido de zinc y cobre en los componentes individuales de las mezclas para fórmulas pediátricas de nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 545-51.
5. Martin RB. The chemistry of aluminum as related to biology and medicine. *Clin Chem* 1986; 32: 1797-806.
6. Klein GL. Aluminum Contamination of Parenteral Nutrition solutions and its impact in the pediatric patient. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 302-7.
7. William G, Goodman JG and Horst R. Aluminum Administration in the Rat. Effects on Bone Formation and Relationship to

- Renal Osteomalacia. *The Journal of Clinical Investigation* 1984; 73: 171-81.
8. Ganrot PO. Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environmental health perspectives* 1986; 65: 363-441.
 9. Wilhelm M, Jager DE, Ohnesorge FK. Aluminium toxicokinetics. *Pharmacology & Toxicology* 1990; 66 (1): 4-9.
 10. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez Rodríguez P, Alonso M, Díaz López JB. Reducir la intoxicación aluminica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 1990; 10 (3): 120-5.
 11. Advenier E, Landry C, Colomb V, Cognon C, Pradeau D, Florent M, Goulet O, Ricour C and Coriol O. Aluminum Contamination of Parenteral Nutrition and aluminum loading in Children on long-term Parenteral Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2003, 36 (4): 448-53.
 12. Mac Donald and Martin, Aluminum ion in biological systems. *Trends in Biochemical Sciences* 1988; 13 (1): 15-9.
 13. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environ Sci. Processes Impacts* 2013; 15: 1807-16.
 14. Greger JL, Baier MJ. Excretion and retention of low or moderate levels of aluminum by human subjects. *Food and chemical toxicology* 1983; 21 (4): 473-7.
 15. Greger JL, Bula EN, Gum ET. Mineral metabolism of rats fed moderate levels of various aluminum compounds for short periods of time. *J Nutr* 1985; 115 (12): 1708-16.
 16. Greger J L. Aluminum Metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1993; 13: 43-63.
 17. ASCN / A.S.P.E.N Working group on standards for aluminum content of parenteral nutrition solutions. Parenteral drug products containing aluminum as an ingredient or a contaminant: response to food and drug administration notice of intent and request for information. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15: 194-8.
 18. U.S. Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. *Federal Register* 2000; 65 (17): 4103-11.
 19. Charney PJ. A.S.P.E.N. Statement on Aluminum in Parenteral Nutrition Solutions. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Aluminum Task Force. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 416-7.
 20. Bishop NJ, Morley R, Chir B y cols. Aluminum neurotoxicity in pre-term infants receiving intravenous feeding solutions. *N Engl J Med* 1997; 336: 1557-61.
 21. Norma IRAM 301:2005. Requisitos generales para la competencia de los Laboratorios de Ensayo y Calibración (equivalencia a la Norma ISO/IEC 17025:2005).
 22. De Oliveira SR, Bohrer D, García SC, do Nascimento PC and NoreMBERG S. Aluminum content in intravenous solutions for administration to neonates: role of product preparation and administration methods. *JPEN* 2010; 34 (3): 322-8.
 23. Poole RL, Kevin P, Pieroni, Shabnam Gaskari, Tessa K. Dixon, KT Park, John A. Kerner Jr. Aluminum in Pediatric Parenteral Nutrition Products: Measured Versus Labeled Content. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16 (2):92-7.
 24. Mirtallo JM. Aluminum contamination of parenteral nutrition fluids. *J Parenter Enteral Nutr. JPEN* 2010; 34 (3): 346-7.