



Trabajo Original

Nutrición artificial

Formulación de nutrición parenteral neonatal: ¿dónde estamos?

Neonatal parenteral nutrition formulation: where are we?

Mar Tripijana Rallo¹, Belén Montañés Pauls², Virginia Bosó Ribelles¹ y Raúl Ferrando Piqueres¹

¹Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana. ²Hospital Universitario de la Plana. Villarreal, Castellón

Resumen

Introducción: la instauración de nutrición parenteral al prematuro ha supuesto un importante avance en su pronóstico. Los últimos años han sido muy fructíferos en cuanto a la publicación de guías en este ámbito.

Objetivos: conocer los procedimientos de formulación y elaboración de las nutriciones parenterales neonatales (NPN) en los hospitales españoles.

Métodos: se llevó a cabo una encuesta multicéntrica dirigida a los servicios de farmacia sobre los procesos anteriormente citados.

Resultados: 55 hospitales cumplieron criterios de inclusión. El 51 % disponía de sistemas informáticos de prescripción, y el 65,5 % formulaba siempre de forma individualizada, mientras que el 34,4 % disponía de fórmulas prediseñadas. Los preparados tricamerales eran utilizados por el 13,0 %. En el 52,7 % de los casos se preparaban las nutriciones de primer día bajo demanda, y ésta se iniciaba antes de las 8 horas de vida en un 88,1 % de los casos. El fosfato inorgánico era la primera opción en un 10,4 %. Se añadían diariamente vitaminas, oligoelementos y zinc en el 92,7 %, 90,9 % y 70,9 % de los casos, respectivamente. El 45,4 % de los hospitales elaboraba siempre las NPPN incluyendo los lípidos en la misma bolsa, frente al 34,5 % en los que estos se administraban por separado en todos los casos. El 50,9 % de los hospitales nunca añadía heparina a sus nutriciones. Las bolsas fotoprotectoras eran utilizadas por un 89,1 %. La estabilidad de las nutriciones variaba desde 24 horas a 15 días.

Conclusiones: la elaboración de la NPN en España está sujeta a gran variabilidad. Existe controversia respecto al uso de heparina y mezclas ternarias, reflejada en la variabilidad de la práctica clínica.

Palabras clave:

Pediatría. Nutrición parenteral. Estandarización. Encuesta. Recién nacido.

Abstract

Introduction: the introduction of parenteral nutrition in preterm infants has meant a major advance in their prognosis, being the last few years very fruitful in terms of publication of guidelines in this area.

Objectives: to know the formulation and preparation procedures of neonatal parenteral nutrition (NPN) in Spanish hospitals.

Methods: a multi-centre survey was conducted in Pharmacy Services on the aforementioned processes.

Results: fifty-five hospitals met inclusion criteria. Electronic prescription systems were used by 51 %, 65.5 % always formulated individually, while 34.4 % had predesigned formulas. Tricameral preparations were used by 13.0 %. In 52.7 % of cases, first day nutrition was prepared on demand, starting before 8 hours of life in 88.1 % of cases. Inorganic phosphate was the first option in 10.4 %, vitamins, trace elements and zinc were added daily in 92.7 %, 90.9 % and 70.9 % of cases, respectively. NPN including lipids in the same bag was formulated by 45.4 % of the hospitals, compared to 34.5 % where it was administered separately in all cases. In 50.9 % of hospitals they never added heparin to their NPN. The 89.1 % used photoprotected bags. The stability of the admixture varied from 24 hours to 15 days.

Conclusion: the elaboration of the PPN in Spain is subject to great variability. There is controversy regarding the use of heparin and ternary mixtures, which is reflected in the variability of clinical practice.

Keywords:

Parenteral nutrition. Pediatrics. Reference standards. Survey. Newborn.

Recibido: 08/10/2019 • Aceptado: 15/03/2020

Conflicto de interés: todos los autores del presente manuscrito declaran no tener conflicto de interés alguno, ni haber recibido financiación alguna para su elaboración.

Tripijana Rallo M, Montañés Pauls B, Bosó Ribelles V, Ferrando Piqueres R. Formulación de nutrición parenteral neonatal: ¿dónde estamos? *Nutr Hosp* 2021;38(1):11-15

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02903>

Correspondencia:

Mar Tripijana Rallo. Hospital General Universitario de Castellón. Avda. Benicassim, s/n. 12004 Castellón de la Plana
e-mail: tripianamar@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Una de las indicaciones más relevantes de la nutrición parenteral (NP) en pediatría es su aplicación al recién nacido pretérmino (RNPT). A pesar de la idoneidad de la lactancia materna en los primeros meses de vida, estos pacientes presentan múltiples dificultades para alcanzar por vía oral los requerimientos necesarios para su óptimo crecimiento y desarrollo. El reflejo de succión y su coordinación con la deglución se completa entre las semanas 32 y 34 de gestación y la escasa capacidad gástrica genera con frecuencia el reflujo del contenido estomacal (1). La instauración de nutrición vía parenteral al prematuro ha supuesto un importante beneficio en cuanto al pronóstico, evolución y desarrollo en esta etapa de intenso crecimiento (2).

La NP es una preparación compleja (más aún la pediátrica), ya que, además de la elaboración en una área estéril, requiere de personal farmacéutico especializado para su formulación (composición, compatibilidad de los componentes, estabilidad fisicoquímica, etc.). A pesar de que en España la elaboración de las NP está centralizada en los servicios de farmacia hospitalaria (SF), no existe un consenso generalizado ni una homogeneidad en los métodos de elaboración (3,4), aunque los últimos años han sido muy fructíferos en cuanto a publicación de guías al respecto (5,6).

Así, el objetivo de este trabajo es conocer los procedimientos de prescripción, formulación y elaboración de las nutriciones parenterales pediátricas neonatales (NPPN) en los SF de los distintos hospitales españoles. Esta es la base de la que partir para poder definir protocolos comunes y reducir la variabilidad de la práctica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo y multicéntrico.

Para conocer la forma en la que se formulan y elaboran las NPPN en los hospitales españoles, se redactó un cuestionario de 19 preguntas que se envió por correo electrónico utilizando la lista de correo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que se hizo llegar a todos sus socios. Se solicitó que el cuestionario fuera contestado por el farmacéutico encargado de la sección de nutrición, y que en él se identificara el nombre del hospital remitente. El cuestionario incluía un total de 19 preguntas referentes a la prescripción, formulación, elaboración y estabilidad otorgada a las nutriciones parenterales pediátricas. Las preguntas y posibles respuestas se detallan en la tabla I.

Se definieron los siguientes criterios de aceptación de las respuestas: a) un único cuestionario por hospital; b) identificación inequívoca del centro, c) y envío en el plazo especificado (marzo de 2018). Los datos fueron analizados con una hoja de cálculo de Microsoft Excel®. Los resultados se expresaron en términos de porcentaje relativo.

RESULTADOS

Respondieron al cuestionario un total de 60 hospitales, tanto de gestión pública como privada. De estos, 55 cumplieron los

criterios descritos en el apartado anterior y fueron incluidos en el análisis. Los resultados del cuestionario fueron los siguientes: el 87,3 % de los hospitales disponía de una unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal y el 100 % de los hospitales preparaba NPPN. El 51 % disponía de un sistema informático para realizar la prescripción de las NP pediátricas. El 65,5 % de los SF refirió que las NPPN se formulaban siempre de forma individualizada, mientras que el 18,9 % disponía de fórmulas prediseñadas y el 15,5 % disponía de fórmulas prediseñadas, pero solamente para ciertas enfermedades o grupos de edad. Además, los preparados tricamerales ya comercializados únicamente se utilizaban en el 13,0 % de los casos. En el 52,7 % de los SF encuestados se preparaban las NP de primer día bajo demanda, mientras que en el resto se disponía de un *stock*. Estas se iniciaban antes de las 8 horas de vida en un 88,1 % de los casos.

En cuanto a la composición de la NPPN, el fosfato inorgánico se usaba como primera opción en un 10,4 % de los hospitales. La suplementación diaria de vitaminas, oligoelementos y zinc se realizaba en el 92,7 %, 90,9 % y 70,9 % de los casos, respectivamente.

El 45,4 % de los hospitales encuestados elaboraba siempre las NPPN, incluyendo los lípidos en la misma bolsa, frente al 34,5 % de los centros, en los que estos se administraban por separado en todos los casos. Uno de los hospitales refirió que se elaboraba como emulsión si el periodo de NP total era mayor a 10 días.

En el resto, las nutriciones se preparaban en forma de mezclas ternarias únicamente cuando su composición se ajustaba a criterios de estabilidad. En cuanto a la composición de los preparados lipídicos, el 72,7 % utilizaba como primera opción aquellos que incluyen lípidos de cadena media y cadena larga (MCT/LCT).

El 50,9 % de los hospitales nunca añadía heparina a sus nutriciones. Así, según los datos obtenidos, aquellos que siempre añadían heparina nunca elaboraban las nutriciones como emulsión, exceptuando 4 hospitales, que añadían heparina a la mezcla ternaria.

Las bolsas fotoprotectoras eran utilizadas por un 89,1 % de los hospitales.

La estabilidad otorgada a las nutriciones variaba desde 24 horas a los 15 días. En la figura 1 puede observarse porcentualmente el periodo de validez que se daba a la preparación en los distintos hospitales.

DISCUSIÓN

La nutrición vía parenteral en pediatría comenzó a utilizarse en España en las décadas de los setenta y ochenta (2), lo que mejoró notablemente el pronóstico de los RNPT. Aunque el mantenimiento de la vía oral y la lactancia siguen siendo los idóneos, se recomienda administrar por vía parenteral los nutrientes necesarios hasta que por vía oral se alcancen el 60-70 % de los requerimientos.

En este estudio, la gran mayoría de hospitales donde se preparaban NP neonatales disponían de una UCI pediátrica, ya que el paciente crítico pediátrico es, por definición, subsidiario de

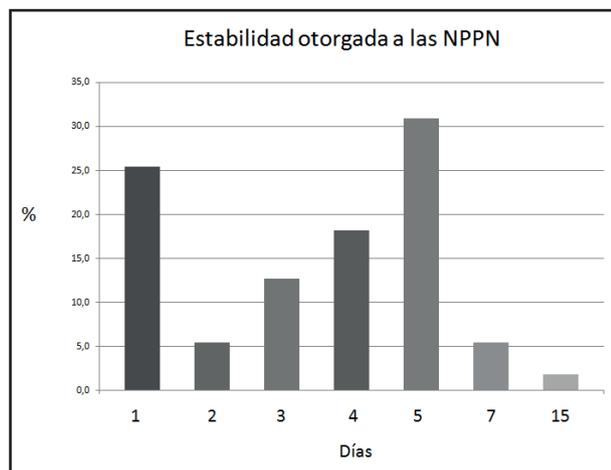


Figura 1.

Porcentaje relativo de hospitales según días otorgados de estabilidad a las NPPN.

requerir esta forma de nutrición artificial, sin distinción de edad. Sería difícil entender una UCI pediátrica sin el SF como validador y elaborador de las NPPN, con un alto grado de prescripción individualizada.

Se observó que casi la mitad de los hospitales participantes en esta encuesta (49,9 %) no disponía de un sistema de prescripción electrónica. Los procesos de prescripción y posterior transcripción son fuentes potenciales de errores. La American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), en su última revisión sobre prácticas seguras en NP (7), señala como idónea la prescripción informatizada, aunque matiza que deben evitarse tanto las órdenes escritas a mano como las telefónicas o verbales. En la misma línea, se posicionan las sociedades españolas (6) y europeas (7). Además, los sistemas de prescripción electrónica permiten incluir sistemas de alerta que avisan al clínico ante un posible error de dosificación.

A diferencia de lo que ocurre en los pacientes adultos, la utilización de preparados tricamerales ya comercializados está poco extendida. Solo un 13 % de los hospitales participantes refirieron utilizarlos en el paciente pediátrico. Cabe resaltar que todos los hospitales incluidos en el estudio elaboraban nutriciones pediátricas, por lo que el uso de las nutriciones tricamerales no se limitó a los hospitales en los que no existe opción de prepararlas.

Las últimas guías europeas (8) hablan de los preparados comerciales como fáciles de usar, con largo periodo de estabilidad para su almacenaje y esterilidad y seguridad debido a su menor manipulación. Además, proporcionan, unos requerimientos adecuados. Tal y como se nombra en la *Guía de práctica clínica de SENPE/SEGHNP/SEFH* (6), existe poca experiencia en la estandarización para pediatría. Se necesitaría un amplio catálogo de nutriciones de distinta composición para poder cubrir las necesidades de diferentes requerimientos de nutrientes y fluidos, edades y pesos, así como variadas patologías. Por ello, lo más habitual es la prescripción individualizada, tal y como ha podido observarse en este trabajo.

Tanto las fórmulas estandarizadas como las individualizadas presentan ventajas e inconvenientes. La estandarización de las fórmulas podría disminuir errores y aumentar la eficiencia del procedimiento, mientras que su individualización contendrá exactamente los requerimientos, optimizando el manejo del paciente y ajustándose a sus necesidades particulares.

La recomendación europea aboga por la utilización de soluciones estandarizadas como primera opción, e individualizar la composición si no hay ninguna de las fórmulas prediseñadas que se adapte a las necesidades del paciente (9).

En el trabajo realizado en 2002 por Moreno y cols. (4), muy similar al nuestro, se realizó una encuesta vía telefónica sobre la elaboración de las nutriciones parenterales pediátricas en 38 hospitales (aquellas preguntas coincidentes y sus resultados se resumen en la tabla II). Esta comparativa viene limitada por la diferente población a estudio (paciente pediátrico frente a neonato), por lo que no son absolutamente comparables, si bien la bibliografía sobre la práctica clínica en este ámbito es escasa y se ha considerado interesante comparar los resultados de ambos estudios. En ella se observa la evolución durante los últimos 15 años, en la que se objetiva un mayor seguimiento de las guías en cuanto a fotoprotección y la evolución de la utilización de fosfatos orgánicos y mezclas de lípidos MCT/LCT. Posiblemente este cambio sea debido a que en estos últimos 15 años las distintas sociedades científicas han sido más fructíferas en cuanto a publicaciones de guías y documentos consenso. El incremento en la adición diaria de vitaminas y oligoelementos puede resultar sesgado por la diferencia de edad en ambos grupos, con requerimientos mayores en el grupo de los neonatos.

Por el contrario, la situación en el uso de mezclas ternarias y heparina continúa siendo muy similar. Los posicionamientos de las guías sobre estos temas no resultan rotundos.

A la vista de lo expuesto en la tabla II puede observarse que el fosfato inorgánico continúa utilizándose como primera opción en un 10,4 % de los hospitales, a pesar de generar precipitados con el calcio con mayor facilidad que los fosfatos orgánicos (9). Además, se observa un notable incremento en el uso de glicerofosfato sódico en los últimos años, según los datos recogidos por Moreno y cols. (4), en los que la gran mayoría de los hospitales (un 78,3 %) refería utilizar sales inorgánicas frente al 10,4 % actual. Esto se debe a que por aquel entonces el glicerofosfato únicamente podía adquirirse a través de medicamentos extranjeros; su comercialización en España fue posterior. Los elevados requerimientos minerales de estos pacientes (hasta 4,5 mEq/kg/día en el RNPT) (4) en su fase exponencial de formación ósea introducen el problema de la precipitación calcio-fósforo. Un déficit severo de fósforo, además de limitar la mineralización ósea, provoca debilidad muscular y retraso en la retirada de ventilación mecánica por fatiga diafragmática (10), además de hacer al neonato susceptible de infecciones nosocomiales (11). Por todo ello, la recomendación de usar sales orgánicas de fósforo, ya descrita en el "Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales" de 2008 (12), es unánime en las sociedades científicas europeas (13) y españolas (6).

La *Guía de práctica clínica de SENPE/SEGHNP/SEFH* (6) describe los requerimientos de cada vitamina en la edad pediátrica

(recogidos a su vez de la ASPEN [14]), así como la composición de los distintos preparados vitamínicos comercializados en España. Los requerimientos de vitaminas liposolubles de los RNPT son mayores que los de los neonatos a término debido a que no disponen apenas de depósito de estas vitaminas, por lo que su adición a la NP debe ser diaria.

Los distintos oligoelementos suelen añadirse a la NP de forma conjunta mediante preparados comerciales, aunque en ocasiones deben suplementarse con alguno de ellos, como ocurre con el zinc. El zinc es un oligoelemento que forma parte de más de 160 enzimas y hormonas, y es esencial para el crecimiento de los tejidos. A pesar de que los preparados comerciales de oligoelementos pediátricos contienen zinc, no existe actualmente ninguna formulación comercializada que alcance los requerimientos del recién nacido pretérmino, que van desde 450 a 500 µg/kg/día para alcanzar un ritmo de crecimiento similar al intrauterino. Este debería suplementarse diariamente hasta alcanzar las 40 semanas de edad gestacional corregida (15).

A pesar de esta recomendación, en el presente trabajo se objetivó que no todos los hospitales adicionaban zinc a las NPPN, lo que coincide con los resultados del trabajo elaborado por Crespo-Martínez y cols. (5).

Por otro lado, existe poca homogeneidad en cuanto al uso de mezclas ternarias, lo que responde a la inestabilidad de estas emulsiones si no se siguen estrictas recomendaciones de preparación.

Las condiciones de estabilidad descritas (16) para las NP "todo en uno" contemplan una concentración de aminoácidos mayor al 2,5 % y de lípidos mayor al 1,5 %, siguiendo un estricto orden de adición. También afectará el tipo de lípidos empleados y debe evitarse la adición de heparina cuando la nutrición contenga calcio (17). Una NP puede contener más de 50 componentes capaces de interactuar entre sí, por lo que se trata de un sistema químicamente inestable.

No obstante, la utilización de mezclas ternarias presenta una serie de ventajas; por ejemplo, la adición de lípidos disminuye la osmolaridad entre un 25-50 %, lo que facilita la utilización de la vía periférica, la NP domiciliaria y es menos susceptible de contaminación que si se administran los lípidos por separado. Se requieren menor número de sistemas de administración y menor tiempo de enfermería tanto para su elaboración como para su administración. Por otra parte, estas nutriciones no están exentas de riesgos, ya que disminuye la estabilidad de la mezcla y requieren la utilización de filtros de mayor tamaño, lo que permite el paso de microorganismos y opacifica la preparación, lo que impide ver si se producen precipitados (18).

En Europa existe una mayor tradición en el uso de mezclas ternarias que en Estados Unidos. No fueron aprobadas por la FDA hasta 1983, y en 1994 se publicó una alerta de seguridad por dos casos de dificultad respiratoria y otros dos de *exitus* debidos a precipitados en la NP (19). Todo esto hizo que las distintas sociedades científicas revisaran las recomendaciones sobre el uso de las mezclas "todo en uno". La SENPE presentó, en su XIII Congreso Nacional en Barcelona (mayo de 1996), su primer documento consenso sobre preparación de NP (20).

Añadir heparina a la bolsa de la nutrición es una práctica cuyo objetivo es incrementar la vida útil de los catéteres y que también parece prevenir las infecciones asociadas al mismo (21); además, mejora el perfil lipídico por activación de la lipoproteína-lipasa a nivel vascular. No obstante, se desaconseja su adición a las mezclas ternarias por su inestabilización (22-24).

En la *Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH* (6) únicamente se comenta que el uso rutinario de heparina no está recomendado. En el consenso sobre preparación de 2008 se nombra en el apartado sobre compatibilidad en administración en Y de fármacos con la NP, con conclusiones contradictorias según distintos estudios de estabilidad (25-27).

En cualquier caso, en los datos obtenidos se observa que el uso o no de heparina viene inversamente relacionado con la elaboración de las nutriciones como mezclas ternarias, ya que se desestabilizan con la disminución del pH que produce la heparina. Así, según la información analizada, aquellos que siempre añaden heparina nunca elaboran las nutriciones como emulsión, exceptuando cuatro hospitales (7,2 % de los encuestados), que añaden heparina a la mezcla ternaria de forma rutinaria. La concentración de heparina referida por aquellos que la utilizan de rutina varía entre 0,5 y 1 UI/ml.

El uso de bolsas fotoprotectoras, recomendado para evitar la degradación de vitaminas y generación de peróxidos, es seguido por la gran mayoría de hospitales encuestados. La generación de peróxidos, resultado deletéreo del oxígeno, cobra especial importancia en recién nacidos pretérmino, todavía con sistemas enzimáticos inmaduros para combatir los radicales libres. Este estrés oxidativo está implicado en la patogenia de la displasia pulmonar. Diversos estudios (28-30) han tratado de relacionar la ausencia de fotoprotección en la NP con mortalidad en neonatos pretérmino sin llegar a un resultado claro. Dadas las múltiples variables inherentes a los estudios hasta la fecha, no ha podido relacionarse de manera inequívoca la NP expuesta a la luz con un incremento de la mortalidad.

La recomendación de SENPE/SEGHNP/SEFH (6) ratifica el uso de bolsas fotoprotectoras, así como sistemas de administración que impidan el paso de la luz, y como material de acondicionamiento primario, la utilización de bolsas de etil-vinil-acetato (EVA) multicapa, que impiden el paso del oxígeno. Su utilización es especialmente importante en el caso de neonatos hiperbilirrubinémicos sometidos a fototerapia por la proximidad del foco de luz directa. Este tema ha sido el objetivo de una reciente nota de seguridad emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (31).

En muchos hospitales, la estabilidad de 24 horas responde a la preparación individualizada, lo que dificulta notablemente la reutilización para otro paciente. Debe señalarse que el tiempo de uso de la NP no está relacionado únicamente con la estabilidad fisicoquímica, sino con la disminución de la biodisponibilidad de las vitaminas, que sufren una rápida degradación. La máxima estabilidad recogida en este estudio fue de 15 días, otorgada gracias al estudio de estabilidad realizado por Riera y cols. en el mismo hospital, en el que se testan las nutriciones, que resultan estables hasta 31 días (32).

Existe una enorme variabilidad en la estabilidad otorgada a las nutriciones, si bien es cierto que, como se ha descrito en este trabajo, se hace referencia a fórmulas de muy diferente composición. La recomendación de la SENPE es de 4 días en nevera más uno a temperatura ambiente, referida al periodo de administración (13).

A pesar de la publicación periódica de guías y consensos, la prescripción y elaboración de la NPPN en España está sujeta a una gran variabilidad. A diferencia de su utilización en adultos, la estandarización y elaboración como mezclas ternarias es poco frecuente. Existe controversia y falta de recomendaciones claras respecto al uso de heparina, reflejadas en la variabilidad de la práctica clínica, con lo que queda patente la necesidad de posicionamientos firmes sobre su uso para el mantenimiento de las pequeñas vías usadas en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Moreno JM, Gutiérrez C. Nutrición parenteral. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 2.ª edición. Madrid: Ergón Editorial; 2010. pp. 393-401.
- Bernabeu J, Ballester R, Wanden-Bergue C, et al. Historia de la nutrición clínica española (1): nutrición artificial y su incorporación al ámbito clínico español. *Nutr Hosp* 2015;32(5):1843-52.
- Sáenz de Pipaon M, Closa R, Gormaz M, et al. Nutritional practices in very low birth weight infants: a national survey. *Nutr Hosp* 2017;34:1067-72. DOI: 10.20960/nh.1068
- Moreno JM, Fernández-Shaw C, Muñoz MJ, et al. Encuesta sobre la variabilidad en la elaboración de la nutrición parenteral en pediatría. *Nutr Hosp* 2002;17:251-5.
- Crespo-Martínez C, Sirvent-Ochando M, Vázquez-Polo A, et al. Survey on the use of zinc sulfate in parenteral nutrition in spanish hospitals. *Farm Hosp* 2018;42(2):68-72. DOI: 10.7399/fh.10855
- Pedron C, Cuervas-Mons M, Galera R, 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. DOI: 10.20960/nh.1116
- Mihatsch WA, Braegger WA, Bronsky C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition 2018;37(6 Pt B):2303-5. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.029
- Miralto J, Canada T, Johnson D, et al. Task force for the revision of safe practices for parenteral Nutrition. *Safe Practices for Parenteral Nutrition*. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:S39-70.
- Riskin A, Picaud J-Ch, Shamir R. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2018;37(6 Pt B):2409-17. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.955
- MacKay M, Anderson C. Physical compatibility of sodium glycerophosphate and calcium gluconate in pediatric parenteral nutrition solutions. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(6):725-8.
- Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, et al. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40:144e8.
- Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemias: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32:207e12.
- Cardona D, Cervera M, Fernández M, et al. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp* 2009;33(Suppl.1):81-107.
- Mihatsch WA, Fewtrell M, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr* 2018; 37(6 Pt B):2360-5. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.950
- Vanek WW, Borum P, Buchman A, et al. A.S.P.E.N. Position Paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27(4):440-91. DOI: 10.1177/0884533612446706
- Domellöf M, Szitanyi P, Simchowit V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr* 2018;37(6 Pt B):2354-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.949
- Gomis Muñoz P. Preparación de las nutriciones parenterales pediátricas. *Nutr Hosp* 2017;34(Supl.3):44-9. DOI: 10.20960/nh.1380
- Athanasios C, Hatziantoniou S, Skouroliakou M, et al. Assessment of the physicochemical stability of all-in-one parenteral emulsions for neonates according to USP specifications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(7):867-72.
- Blackmer AB, Partipilo ML. Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits. *Nutr Clin Pract* 2015;30(3):337-43.
- Food and Drug Administration. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:427-8.
- Grupo de Trabajo Nutricional "Aspectos Farmacéuticos de la Nutrición". Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. Documento presentado en el XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Barcelona, 9-11 de mayo de 1996.
- Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F252-7.
- Lapillonne A, Fidler N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr* 2018;37:2324e2336. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.946
- Trissel LA, Gilbert DL, Martínez JF, et al. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN* 1999;23(2):67-74.
- Hernández C, Real M, Fuentes MJ, et al. Desestabilización lipídica por heparina en mezcla ternaria para la nutrición parenteral pediátrica y factores desencadenantes. *Farm Hosp* 2012;36(3):159-62.
- Gonzalo L, del Pozo A, Massó-Muniesa J, et al. Compatibility of drugs with total nutrient admixtures using a centrifugation method. *Clin Nutr* 2000(1);19:59.
- Gonzalo L, del Pozo A, Masso J, et al. Compatibilidad física de medicamentos con nutrición parenteral con lípidos: influencia de la emulsión lipídica empleada. *Nutr Hosp* 2001;16(1):8.
- Najari Z, Rusho WJ. Compatibility of commonly used bone marrow transplant drugs during Y-site delivery. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:181-4.
- Sherlock R, Chessex P. Shielding parenteral nutrition from light: does the available evidence support a randomized, controlled trial? *Pediatrics* 2009 Jun; 123(6):1529-33.
- Chessex P, Laborie S, Nasef N, et al. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(3):378-83.
- Laborie S, Denis A, Dassieu G, et al. Shielding Parenteral Nutrition Solutions From Light: A Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(6):729-37. Epub 2014.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad sobre medicamentos de uso humano. Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves. Referencia: MUH (FV), 14/2019.
- Riera P, Garrido-Alejos G, Cardenete J, et al. Physicochemical Stability and Sterility of Standard Parenteral Nutrition Solutions and Simulated Y-Site Admixtures for Neonates. *Nutr Clin Pract*;33(5):694-700. DOI: 10.1002/ncp.10013