



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**“CUANTIFICACIÓN DE PARTÍCULAS EXTRAÑAS EN LAS MEZCLAS DE
NUTRICIÓN PARENTERAL SISTEMA BINARIO EN LA CENTRAL DE
ELABORACIÓN DE MEDICAL NUTRICIÓN. LIMA, 2016.”**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Presentado por:

Br.: Quispe Quispe, Julia Patricia

Br.: Salazar Quispe, Josué

Asesor:

Q.F. Salazar Tuanama, Rita Haydee

Lima – Perú

2017

DEDICATORIA

A mi madre que siempre estuvo presente durante mi etapa de estudiante y su apoyo constante, a mi padre por ser mi inspiración para lograr mis metas, a mi hermana Margot Quispe Quispe por sus enseñanzas y consejos que me permitieron ser mejor persona.

Br. Julia Patricia Quispe Q.

A mi familia que fue mi soporte en mi periodo de estudiante, a mi tía Marisol Salazar que me apoyo en una etapa importante de mi vida, a mi madre Adelma Quispe que desde el cielo me lleno de inspiración y bendiciones para ser una mejor persona cada día. A Dios por derramar su gracia sobre mí.

Br. Josué Salazar Q.

AGRADECIMIENTO:

A Dios, por permitirnos llegar a este momento tan especial y ser nuestro guía en el camino de la vida y el saber. Confiar en Dios es también confiar en nosotros mismos.

A nuestros padres, por el apoyo incondicional y por habernos inculcado valores y enseñado la perseverancia para alcanzar nuestras metas.

A nuestros hermanos, familiares y amigos que son la principal fuente de motivación para nuestra superación personal.

A nuestros docentes y jefes, que influyeron en nosotros con sus lecciones y experiencias para formarnos como profesionales y personas de bien.

Br. Julia Patricia Quispe Q.- Br. Josué Salazar Q.

GLOSARIO DE TERMINOS

- **ASHP:** Sociedad Americana De Farmacéuticos De Hospitales.
- **ASPEN:** Sociedad Americana De Nutrición Parenteral Y Enteral.
- **ESPEN:** Sociedad Europea De Nutrición Clínica Y Metabolismo.
- **LVI:** Gran Volumen Inyectable.
- **SVI:** Pequeño Volumen Inyectable.
- **LO:** Oscurecimiento De Luz.
- **MM:** Método Microscópico.
- **CFNP:** Central de Fórmulas para Nutrición Parenteral.
- **USP:** Farmacopea de los Estados Unidos.
- **SEM – EDS:** Espectrómetro de rayos x de dispersión de energía por microscopia electrónica de barrido.
- **ICP – AES:** Espectrómetro de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente.
- **MV:** Maquina de vacío.
- **EM:** Microscopia Electrónica.
- **EDX:** Espectroscopia De Dispersión De Energía.
- **Macrófagos Murinos:** Células del sistema inmunológico de las ratas.
- **HNERM:** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

ÍNDICE GENERAL

Resumen

Summary

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
1.1. Situación problemática	1
1.1.1. Problema general	4
1.1.2. Problemas específicos	4
1.2. Justificación e importancia	4
1.3. Objetivos general y específicos	6
1.3.1. Objetivo general	6
1.3.2. Objetivos específicos	6
1.4. Hipótesis	6
1.4.1. Hipótesis general	6
1.5. Variables	7
1.5.1. Variable independiente	7
1.5.2. Variable dependiente	7
1.6. Delimitación	8
1.6.1. Limitaciones	8
II. MARCO TEORICO	9
2.1. Antecedentes de la investigación	9
2.1.1. Estudios a nivel internacional	9

2.1.2. Estudios a nivel nacional	11
2.2. Teorías generales	12
2.2.1. Nutrición parenteral	12
2.2.2. Clasificación de la nutrición parenteral	13
2.2.2.1. Según el tipo de nutrición	13
2.2.2.2. Según la vía de administración	13
2.3. Bases teóricas	16
2.3.1. Partículas extrañas	16
2.3.2. Contaminación intrínseca	16
2.3.3. Contaminación extrínseca	17
2.3.4. Efectos de la infusión particulada en el organismo	18
2.3.5. Ampollas de vidrio y generación de partículas	21
2.3.6. Límites permisibles de contaminación particulada	22
2.3.7. Inspección de partículas extrañas	23
2.3.8. Técnicas de conteo de partículas	25
2.3.9. Filtración de fluidos intravenosos	27
2.3.10. Filtración en la línea	28
III. DISEÑO METODOLOGICO	30
3.1. Tipo de estudio	30
3.2. Muestra	30
3.3. Procedimiento de recolección de datos	30
3.4. Procesamiento de datos	33

3.5. análisis de datos 33

IV. RESULTADOS 35

V. DISCUSIÓN 43

VI. CONCLUSIONES 45

VII. RECOMENDACIONES 46

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA 47

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Esquema de contador de partículas por oscurecimiento de luz	26
Figura 2. Retícula circular para la medición del diámetro de partículas	31
Figura 3. Ficha de observación usada para la recolección de los datos obtenidos en el microscopio	58
Figura 4. Equipo de filtración millipore	59
Figura 5. Filtro de membrana de 0,45 μm	59
Figura 6. Equipo portátil para sistema vacío – Marca MEDI PUMP Modelo FT1811	60
Figura 7. Cabina de flujo laminar horizontal Telstar H100	60
Figura 8. Estufa marca Memmert	61
Figura 9. Microscopio óptico adaptado con ocular micrométrico – Olympus CX21	61
Figura 10. Ensamblaje del equipo de filtración millipore	62
Figura 11. Acondicionamiento de la muestra de nutrición parenteral sistema binario	62
Figura 12. Colocación de filtro de membrana de 0,45 μm al equipo millipore para la filtración	63
Figura 13. Filtros de membrana listos para la observación en el microscopio óptico	63
Figura 14. Observación de partícula de 10 μm con un acercamiento de 100x	64
Figura 15. Observación de partícula con un acercamiento de 10x	64
Figura 16. Preparación de materiales y Filtración de la muestra USP 39	65
Figura 17. Observación al microscopio	66

ÍNDICE DE GRÁFICOS

		Pág.
Gráfico 1.	Número de partículas extrañas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.	37
Gráfico 2.	Número de partículas extrañas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.	40
Gráfico 3.	Comparación de los números de partículas extrañas \geq de 10 y 25 μm por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.	42

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Parámetros aceptables de los métodos 1 (LO) y método 2 (MM).	3
Tabla 2. Operacionalización de variables.	7
Tabla 3. Cuantificación de las partículas extrañas.	32
Tabla 4. Límites establecidos por la farmacopea USP 39 para la medición de partículas extrañas.	33
Tabla 5. Estadísticos descriptivos para efectuar el análisis de datos.	33
Tabla 6. Número de partículas extrañas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.	34
Tabla 7. Estadísticos descriptivos de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.	35
Tabla 8. Número de partículas extrañas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016	38
Tabla 9. Estadísticos descriptivos de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.	39
Tabla 10. Comparación de los números de partículas extrañas ≥ 10 y $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL. En las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario con los valores establecidos por la USP. Prueba de conteo microscópico de partículas.	41

ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Materiales y equipos	57
Anexo 2. Ficha de observación	58
Anexo 3. Equipos utilizados en la central de elaboración de Medical Nutrición en el laboratorio de la UPNW	59
Anexo 4. Procesamiento de las muestras en la central de elaboración de Medical Nutrición y en el laboratorio de la UPNW	62
Anexo 5. Observación de partículas extrañas en el microscopio óptico	64
Anexo 6. Diagrama de procedimientos	65

RESUMEN

El presente trabajo de investigación titulado “Cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario en la central de elaboración de medical nutrición. Lima, 2016”, Tuvo como objetivo principal determinar la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario en la central de elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016. El estudio fue observacional descriptivo, prospectivo y transversal. Se utilizó una ficha de registro de los datos obtenidos. El método empleado para la determinación de las partículas extrañas en cuanto al número y tamaño fue la prueba de conteo microscópico de partículas (método 2). Los resultados fueron la cantidad promedio partículas extrañas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL. es de 0,695 partículas por mL, y de $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL es de 0,235 partículas por mL. ninguna de las muestras (0,0%) superaron los límites. Se concluye que el producto cumple con los parámetros establecidos por la USP 39 capítulo 788 relacionados al número y tamaño de partículas en inyectables.

Palabras Clave: Cuantificación de partículas – Mezclas de Nutrición - Nutrición parenteral – Partículas extrañas – Sistema Binario.

SUMMARY

The present research work entitled "Quantification of strange particles in the mixtures of parenteral nutrition binary system in the center of elaboration of medical nutrition. Lima, 2016". Its main objective was to determine the quantification of foreign particles in the parenteral nutrition mixtures binary system in the center of elaboration of Medical Nutrition. Lima, 2016.

The study was descriptive and observational, prospective and transversal. A tab was used where the data obtained in the research were recorded. The method used for the determination of the foreign particles in terms of number and size was method 2, microscopic particle count test. We conclude that the average amount of foreign particles $> 10 \mu\text{m}$ per mL is 0.695 particles per mL, and $> 25 \mu\text{m}$ per mL is 0.235 particles per mL. None of the samples (0, 0%) exceeded the limits and therefore meets the parameters established by the USP 39 chapters 788 related to the number and size of particles in injectable.

Keywords: Particle quantification - Nutrition Blends - Parenteral nutrition - Foreign particles - Binary syste

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Situación problemática

Hoy en día las mezclas intravenosas han tomado una gran importancia en la terapia de los pacientes que reciben quimioterapéuticos, antimicrobianos y nutrición parenteral motivo por el cual los hospitales del MINSA, EsSalud, particulares o privados y otros, deben cumplir con ciertos requisitos para elaborarlos. En el caso de la Nutrición Parenteral deberá contar con Personal Químico Farmacéutico especializado al igual que con un área e infraestructura calificada, donde se realiza la elaboración de la Nutrición Parenteral, debe contar con manuales y guías de procedimientos, controles de calidad en cada uno de los pasos para obtener un producto terminado, que garantice la calidad, estabilidad, compatibilidad y seguridad del producto antes, durante y después de la elaboración de la nutrición parenteral que se administrara.

En la formulación de la nutrición parenteral se debe tener en cuenta que se emplean soluciones inyectables (soluciones parenterales); de gran volumen (LVI) 100 mL o más y soluciones inyectables de pequeño volumen (SVI) menor de 100 mL y que durante el proceso de elaboración de la nutrición parenteral, se puede desprender material particulado (partículas sólidas móviles) sin intención deliberada. Es por ello muy importante tener un control minucioso y de rutina sobre los límites de estas partículas no solubles, las mismas que pueden ser letales para la salud humana. ⁽¹⁾

Tres son razones primarias por las que se ha encontrado que estas partículas no solubles son nocivas para la salud:

- 1.- Trombosis pulmonar: La partícula puede ser suficientemente grande como para quedar atrapada en el sistema arterial, ocasionando un efecto fisiológico.
- 2.- Hipertensión: El organismo rechaza la materia extraña y alienta al sistema inmune para trabajar excesivamente, ocasionando efectos secundarios de hipersensibilidad.
- 3.- Reacción química: Por la carga de partículas que son químicamente incompatibles con el sistema arterial corporal, esencialmente, envenenando al paciente. Cuando buscamos la razón por la cual controlamos los límites y la cantidad de partículas en inyectables a los que un paciente puede estar expuesto, debemos preguntarnos:
 - ¿Por qué son un problema las partículas?
 - ¿Qué efecto podrían ejercer las partículas?
 - ¿Cuánto de esa cantidad se puede someter a un paciente sin que sufra riesgo?

Por lo que debemos cuantificar cuántas partículas se pueden considerar dentro del límite seguro. Todo producto liberado debe cumplir con dos pruebas de límite para el contenido de partículas:

- Debe ser esencialmente libre de partículas visibles USP 39 (Farmacopea Americana) capítulo 1 Inyectables.
- Debe contener pequeñas cantidades de sub partículas visibles USP 39 (Farmacopea Americana) capítulo 788 Partículas en inyectables. ⁽²⁾

En 1975, la USP 23 capítulo 788, estableció parámetros la aplicación del Método del Oscurecimiento de la Luz (LO) como método 1 y el método de filtración de membrana (MM) como método 2. ⁽³⁻⁵⁾

Tabla 1. Parámetros aceptables de los métodos 1 (LO) y método 2 (MM). ⁽⁴⁾

Volumen Parenteral	Método 1 - LO		Método 2 - Microscopio	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Pequeño volumen inyectable (SVI) ≤ 100 mL	6000 partículas/ contenedor	600 partículas/ contenedor	3000 partículas/ contenedor	300 partículas/ contenedor
Gran volumen inyectable (LVD) > 100 mL	25 partículas/ mL	3 partículas/ mL	12 partículas/ mL	2 partículas/ mL

1.1.1. Problema general

¿Cómo determinar la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario en la central de elaboración de Medical Nutrición? Lima, 2016.

1.1.2. Problemas específicos:

- a) ¿Cómo determinar la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario relacionados al número de partículas en inyectables, en la central de elaboración de Medical Nutrición? Lima, 2016.

- b) ¿Cómo determinar la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario relacionados al tamaño de partículas en inyectables, en la central de elaboración de Medical Nutrición? Lima, 2016.

1.2. Justificación e importancia

Es importante tener control sobre los límites de las partículas no solubles debido que las mismas pueden ser letales para la salud humana ya que pueden producir trombosis pulmonar, hipertensión, reacción química.

El Químico Farmacéutico, al elaborar las mezclas nutricionales en una Central de Fórmulas para Nutrición Parenteral (CFNP), debe garantizar la compatibilidad de sus componentes, la estabilidad, ausencia total de pirógenos y partículas extrañas que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes a quienes serán administrados.

El control de calidad es un requisito importante e indispensable tanto para garantizar la calidad durante toda su manipulación desde su elaboración hasta su administración. De hecho, las recomendaciones efectuadas por la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales (ASHP) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), responsabilizan al farmacéutico por la correcta preparación de las fórmulas de alimentación parenteral.

Las mezclas parenterales nutricionales deben estar exentas de partículas extrañas (fibras de celulosa y algodón, elastómeros y vidrio); siendo la razón de nuestro estudio, ya que su presencia pondría en peligro a los pacientes que reciban estas mezclas intravenosas y ser la principal causa de posibles complicaciones locales y sistémicas como flebitis, agregación de plaquetas y granulomas a cuerpo extraño. La presencia de contaminantes inadvertidos en la medicación o en el fluido que se está administrando ya sea de partículas extrañas, microorganismos, endotoxinas y/o aire es frecuente. ⁽¹⁾ La importancia de la investigación radica en que, al realizar la intervención en las mezclas de nutrición parenteral, podrá realizarse un control de calidad externo, que permita validar la calidad de productos que expende el laboratorio en estudio.

1.3. Objetivos general y específicos

1.3.1. Objetivo general

Determinar la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario en la central de elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

1.3.2. Objetivos específicos:

- a) Determinar la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario relacionados al número de partículas en inyectables, en la central de elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.
- b) Determinar la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario relacionados al tamaño de partículas en inyectables, en la central de elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

1.4. Hipótesis

1.4.1. Hipótesis general

Se determina la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario cumpliendo con los parámetros establecidos por la USP 39 capítulo 788 relacionados al número y tamaño de partículas en inyectables en la central de elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

1.5. VARIABLES

1.5.1. VARIABLE INDEPENDIENTE

- Solución de Nutrición parenteral

1.5.2. VARIABLE DEPENDIENTE

- Partículas extrañas

Tabla 2. Operacionalización de variables

Variable	Dimensión	Indicador	ITEMS	Descripción	Valores	
					SI	NO
Con respecto a la solución se tienen lo siguiente. Variable independiente Solución de Nutrición Parenteral Sistema Binario	Nutrición Parenteral Sistema Binario	Control de calidad	1.	Verificación visual de la solución de nutrición sistema binario	x	
					x	
			2.	Pruebas de esterilidad	x	
			3.	Pruebas de control microbiológico		
			4.	Medición de pH	x	
5.		Fecha de vencimiento	x			
Variable dependiente			Tamaño de partícula	6.	Medición del tamaño de partícula	x
Partículas extrañas		Número de Partícula	7.	Conteo del número de partícula	x	

1.6. DELIMITACIÓN

1.6.1. LIMITACIONES

El estudio está limitado a los productos de nutrición parenteral sistema binario producidos en el 2016 por la central de elaboración de Medical Nutrición cumplen con los parámetros establecidos por la USP 39 capítulo 788 relacionados al número y tamaño de partículas en inyectables.

Una de las limitaciones que se tuvo fue el costo de las nutriciones parenterales, ese fue el principal motivo por el cual la empresa Medical Nutrición tuvo como límite 30 muestras de nutrición parenteral sistema binario.

Otro de las limitaciones es el tiempo, como proceso de producción existe un tiempo establecido de producción y entrega de las nutriciones parenterales a los clientes; entonces al realizar la toma de muestra se genera un tiempo adicional.

II. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Estudios a nivel internacional

Lee K, et al. En el año 2010 ⁽²⁾, estudió **“Una estrategia para la reducción de la contaminación por partículas en la apertura de ampollas de vidrio y el desarrollo de métodos de evaluación para su aplicación”**; una ampolla de vidrio de una sola dosis fue desarrollada para facilidad de administración. Cuando se abren las ampollas de vidrio, lo que resulta en la contaminación por partículas. La reducción de su contaminación puede minimizar el riesgo en los pacientes debido a las partículas. **Objetivo:** Reducir la contaminación de partículas insoluble mediante el desarrollo de métodos para la medición precisa. **Métodos:** Se utilizó una máquina de vacío (MV) para reducir el nivel de contaminación en partículas insolubles, y una microscópica. Espectrómetro de rayos X de dispersión de energía por microscopía electrónica de barrido (SEM-EDS) y espectrómetro de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente (ICP-AES), fueron utilizados para evaluar el nivel de reducción. **Resultados:** El método permitió que el contenido de partículas insolubles se redujera hasta un 87,8 y un 89,3% después de abrir las ampollas de 1 y 2 mL, respectivamente. La morfología de los contaminantes de partículas de vidrio era muy aguda y áspera, una condición que puede ser perjudicial para la salud humana. Se determinó que el peso total de las partículas de vidrio en las ampollas abiertas era de $104 \pm 72,9 \mu\text{g}$; y $30,5 \pm 1,00 \mu\text{g}$ después de abrir las ampollas de 1 y 2 mL cuando el MV funcionaba a la máxima potencia. Los pesos totales se redujeron a 53,6 y 50,6%, respectivamente, para ampollas de 1 y 2 mL, en comparación con la apertura manual. La pérdida de contenido de ampolla al abrirse por la MV fue 6,50 y 4,67% para 1 y 2 mL-ampollas, respectivamente.

Conclusión: Redujo eficientemente la contaminación por partículas de vidrio y los métodos de evaluación utilizados fueron adecuados para cuantificar estos niveles de contaminación.

Jack T, et al. En el año 2010 ⁽³⁾ en **Alemania** realizaron el estudio “**Análisis de las contaminaciones de partículas de soluciones de infusión en una unidad de cuidados intensivos pediátricos**”; **Objetivo:** Examinar las propiedades físicas y la composición química de las partículas captadas por microfiltros en línea en niños gravemente enfermos y para investigar los efectos inflamatorios y citotóxicos de partículas en las células endoteliales (HUVEC) y macrófagos in vitro. Se empleó un **método** prospectivo, observacional de microfiltros después de su uso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. En el modelo in vitro utilizando ensayos de citoquinas para investigar los efectos de las partículas en las células endoteliales humanas y macrófagos murinos. Utilizaron veinte membranas de filtro de nueve pacientes y los cinco controles fueron examinados por microscopía electrónica (EM) y espectroscopia de dispersión de energía (EDX). **Resultados:** El número medio de partículas que se encuentran en la superficie de las membranas utilizadas fue de 550 cm². El análisis EDX confirmó silicio como constituyente de partícula mayor. La mitad de las membranas de filtro mostró conglomerados que contienen un número incontable de partículas más pequeñas. In vitro, las partículas de vidrio se utilizan para imitar las partículas de alto contenido de silicio. HUVEC y macrófagos murinos se expusieron a diferentes contenidos de partículas, y los niveles de citoquinas se ensayaron para evaluar su respuesta inmune. Fueron suprimidos Los niveles de interleucina-1 β , interleucina-6, interleucina-8, y factor de necrosis tumoral alfa. **Conclusión:** La examinación de las propiedades físicas y la composición química de partículas captadas por los microfiltros va depender de la complejidad de los aditivos

aplicados, más allá de posibles efectos físicos, la supresión de los macrófagos y la secreción de citoquinas de las células endoteliales in vitro sugiere que la infusión de micropartículas in vivo puede tener efectos inmunomoduladores. Otros ensayos clínicos son necesarios para determinar si la retención de partículas por filtración en línea tiene una influencia sobre el resultado de los pacientes de cuidados intensivos.

2.1.2. Estudios a nivel nacional

Córdova et. al. En el año 2003⁽⁶⁾, estudió la **“Cuantificación de Partículas de Vidrio en Mezclas de Nutrición Parenteral”**; las 116 muestras de mezclas binarias de nutrición parenteral elaboradas en la Unidad de Soporte Nutricional (USNA) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), **objetivo:** Determinar el promedio de partículas subdivisibles contenidas, por constituir un riesgo potencial para el paciente. **Resultados:** Se comprobó que las medias en tamaño y número de estas partículas fueron $\geq 10\mu\text{m}$ (0,59/mL), y $\geq 25\mu\text{m}$ (0,23/mL). Otras partículas extrañas (elastómeros, fibras de algodón y celulosa) se hallaron en un número menor (0,15/mL) frente a las de vidrio, con lo que se les calificó de no riesgosas. **Conclusión:** Se determinó el promedio de partículas subdivisibles hallándose resultados que no constituyen un riesgo para el paciente por encontrarse dentro de los límites permitidos por la USP 26: 12/mL para $\geq 10\mu\text{m}$ y 2/mL para $\geq 25\mu\text{m}$.

Portocarrero K. en el año 2007⁽⁷⁾, en su **estudio "Eficacia de Dispositivos de Filtración en la Preparación y la Administración de Mezclas de Nutrición Parenteral Total Trisustrato en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD "**, con 120 muestras obtenidas durante la preparación y administración de

las mezclas de Nutrición Parenteral Total, Sistemas tres en uno; elaboradas en la Unidad de Nutrientes Enterales y Parenterales (UNEP) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

Objetivo: Demostrar la eficacia de los dispositivos de filtración usados, evidenciándose la presencia de partículas extrañas.

Resultados: Comprobándose la hipótesis de que el promedio de estas partículas de vidrio usando filtro de jeringa previo al filtro en línea $\geq 10\mu\text{m}$ (0,42/L) y $\geq 25\mu\text{m}$ (0), para partículas de elastómeros $\geq 10\mu\text{m}$ (0,36/L) y $\geq 25\mu\text{m}$ (0). Y el promedio cuando solo se usó filtro en línea para partículas de vidrio $\geq 10\mu\text{m}$ (1,73/L) y $\geq 25\mu\text{m}$ (0,32/L), para partículas de elastómeros $\geq 10\mu\text{m}$ (2,6/L) y $\geq 25\mu\text{m}$ (0,09/L).

Conclusión: Se comprueba la eficacia de los dispositivos de filtración por los resultados hallados dentro de los límites permitidos por la USP 29: 12/mL para $\geq 10\mu\text{m}$ y 2/mL para $\geq 25\mu\text{m}$.

2.2. Teorías Generales

2.2.1. Nutrición Parenteral

La Nutrición Parenteral es una solución o emulsión, estéril y apirógena, compuesta básicamente por los macronutrientes (aminoácidos, glucosa y lípidos), micronutrientes minerales (Na, K, Ca, P, Mg), vitaminas lipo e hidrosolubles y oligoelementos (Fe, Cu, Zn, Cr, Mn) en cantidad y proporción tales que cubran las necesidades nutricionales y metabólicas y al mismo tiempo reviertan el balance nitrogenado negativo producto del ayuno. ⁽⁸⁻¹⁰⁾

2.2.2. Clasificación de la nutrición parenteral

2.2.2.1. Según el tipo de nutrición son:

a. Nutrición parenteral total (NPT)

Aquella que es usada como fuente nutritiva exclusiva para el paciente, ⁽¹¹⁾ en la cual todos los nutrientes son administrados por vía endovenosa, utilizando para ello una vía central. ⁽¹²⁾

b. Nutrición parenteral parcial (NPP)

Terapia en la cual algunos nutrientes, generalmente aminoácidos, glucosa y grasas están en niveles bajos o falta uno de ellos generalmente los lípidos y son administrados por la vía endovenosa; puede usarse la vía central o periférica. ⁽¹²⁾ También se usa como complemento de la nutrición enteral. ⁽¹⁰⁾

2.2.2.2. Según la vía de administración son:

a. Nutrición Parenteral Central (NPC)

Se define como el conjunto de técnicas de administración de nutrientes que han de ser infundidos en una vía venosa central, debida principalmente a la elevada osmolaridad de la solución que sobrepasa los 900 mOsm/L. ⁽¹³⁾ La composición de la NPC incluye siempre una solución de glucosa, lípidos y aminoácidos. Actualmente, salvo por situaciones metabólicas particulares hipertrigliceridemia, se utilizan preparados sin lípidos. ⁽¹⁴⁾

En nuestro medio se le conoce a la Nutrición Parenteral Central como Nutrición Parenteral Total (NPT). En la NPT, la solución base se prepara combinando dextrosa hipertónica (generalmente 50-70%)

y aminoácidos (5-15%), agregando luego electrolitos, vitaminas, minerales y elementos traza. ⁽¹¹⁾

En un estudio de la Unidad de Soporte Nutricional Artificial (USNA), el rango de osmolaridad estuvo entre 1064,103 a 1457,297 mOsm/kg. H₂O, siendo el rango teórico entre 850 a 2000 mOsm/kg. H₂O. ⁽¹¹⁾ Entonces, para evitar la tromboflebitis y esclerosis venosa deben suministrarse por una vena de gran calibre. Por lo general se aplica cuando la alimentación ha de durar más de 10 días. ^(9, 11, 15-19)

b. Nutrición Parenteral Periférica (NPP)

Se define como el conjunto de técnicas de administración de nutrientes por vía venosa periférica a pacientes que tienen excluida la función del tracto gastrointestinal. ⁽¹³⁾ Esta localización tiene como condicionante la osmolaridad de la preparación parenteral. En general se acepta que la osmolaridad no debe superar los 800 - 900 mOsm/L y además el pH debe estar entre 6 - 7,4. ⁽¹³⁾

Según las recomendaciones de distintas instituciones o sociedades científicas el límite de osmolaridad se sitúa en este intervalo Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN): no superar 850 mOsm/L, ⁽¹⁷⁾ Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN): menor a 900 mOsm/L ⁽¹⁸⁾ o bastante por debajo de él (Infusion Nurses society (INS de EEUU): menor de 600 mOsm/L). ⁽¹⁹⁾

La osmolaridad viene determinada por la cantidad de macronutrientes (en especial aminoácidos) y por el volumen a administrar, por lo que los pacientes con altos requerimientos proteicos y con restricciones de volumen en general quedan excluidos de este tipo de soporte nutricional. En la NPP se emplea dextrosa menos concentrada (5-10%), aminoácidos (5-8,5%). La osmolaridad es menor o igual a 850 mOsm/kg. H₂O, encontrándose

en un estudio de mezclas elaboradas en la USNA un rango de 451,879 a 770,584 mOsm/kg. H₂O. ^(11,20)

Cabe resaltar que no existe una solución estándar ideal de nutrición parenteral para cada paciente, siendo los macro y los micronutrientes modificados sobre la base de las necesidades individuales del paciente. ⁽²¹⁻²³⁾

La alimentación artificial ha sido claramente comprobada como una herramienta nutriterapéutica fundamental para el cuidado integral del paciente, quien al estar bien nutrido es capaz de defenderse de la injuria de un trauma y salir airoso de un proceso patológico. ⁽²³⁾

En la actualidad, aproximadamente el 25% de los pacientes hospitalizados reciben terapia intravenosa de una forma u otra y aunque este método es satisfactorio y en muchos casos les salva la vida, no carece de complicaciones. ⁽¹⁾

Por otro lado en las mezclas “two in one” dos en uno o binarias (aminoácidos y dextrosa), la principal complicación es la incompatibilidad entre calcio y fosfato, mientras que en las mezclas “all in one”, tres en uno o terciarias (aminoácidos, dextrosa y lípidos) son los lípidos los que añaden restricciones a la preparación, ya que las emulsiones lipídicas pueden romperse por: pH, concentración de carbohidratos, temperatura, concentración de electrolitos, elementos traza, tiempo de conservación y concentración crítica de floculación (CCF). ⁽²⁴⁾

2.3 BASES TEÓRICAS

2.3.1. Partículas Extrañas

Son sustancias que se encuentran presentes de manera no intencional, insolubles, diferentes a las burbujas de gases, de origen azaroso y extrañas al producto. Estas partículas no pueden ser cuantificadas por análisis químico y son de composición heterogénea. ⁽²⁵⁻²⁷⁾

Las partículas extrañas constituyen un riesgo potencial, revelando su peligrosidad a través de numerosos hallazgos e investigaciones desde 1951 en adelante. ⁽²⁸⁻³¹⁾

La contaminación particulada de los medicamentos y los fluidos intravenosos puede clasificarse en:

2.3.2. Contaminación Intrínseca

Es aquella que se produce durante el proceso de fabricación, el transporte y/o almacenado, generado principalmente por los componentes de los envases, fundamentalmente del tampón de goma; además, fibras de vidrio y celulosa, esporas de hongos, gránulos de almidón, esquirlas de mica y virutas de metal. Además, pueden estar generadas por las interacciones entre la infusión o la medicación con su envase durante el transporte y almacenado. ^(1, 32, 33)

Los productos farmacéuticos inyectables inevitablemente contienen alguna materia particulada en el rango de tamaño molecular visible. La contribución de las medicaciones intravenosas para la carga total de partículas recibida por los pacientes es probablemente muchas veces mayor que la de los fluidos de infusión. Según investigaciones realizadas en pacientes de cuidados intensivos, la carga total de partículas intrínsecas por día, proveniente de los parenterales de pequeño volumen sería 15 veces mayor que la recibida de los parenterales de gran volumen. ^(1, 34, 35)

2.3.3. Contaminación Extrínseca

Es la generada como resultado de las diversas manipulaciones producidas durante la administración de los medicamentos e infusiones. ⁽¹⁾ Se presenta en la elaboración de mezclas de nutrición parenteral cuando se fracturan las ampollas para incluir su contenido en las preparaciones. En esta operación se pueden generar hasta 532 partículas de vidrio, ⁽²⁵⁾ que caen a la ampolla abierta y son recogidas junto con la medicación a través de las agujas de las ampollas, cilindros de jeringas descartables (con el pistón recogido) en lugar de la manipulación directa. ⁽³⁶⁾

Por otro lado, se desprenden partículas de plásticos de los equipos de administración, ⁽³⁷⁾ ya sea goteros o jeringas, y siempre que la aguja perfora el centro de un tampón de goma, puede producirse la emisión de partículas de laca y elastómeros. Se ha encontrado que la carga total de partículas incluida la contaminación intrínseca y la extrínseca, que puede recibir un paciente de cuidados intensivos durante un periodo de 24 horas, es aproximadamente de 2 millones de partículas mayores de 2 μm , en otro reporte se consideró más de medio millón de partículas por litro. ^(1, 21,38-40)

En un estudio realizado en un centro de elaboración de mezclas, usando filtros al final de la línea y filtros de aguja durante el proceso con tamaños de poros que varían entre 0,2 μm y 50 μm , se hallaron partículas de plásticos, vidrio y talco; muchos de los plásticos hallados pueden haberse originado del contenedor de mezclas o de la línea de infusión, sin embargo, parece probable que las partículas de vidrio halladas se originaron del proceso de elaboración, ya que ningún vidrio o talco fue hallado en las muestras de control; siendo la fuente más probable del talco los guantes usados por los operadores.⁽⁴¹⁾

2.3.4. Efectos de la infusión particulada en el organismo

Los efectos clínicos de la infusión particulada pueden dividirse en dos categorías: Efectos locales y efectos sistémicos. ^(1,42)

a) Efectos locales

Constituyen la irritación de la vena en el lugar de aplicación del catéter, (flebitis). Existen muchos factores como causas de flebitis asociadas a la infusión tales como: tipo de cánula, pH de la infusión, tonicidad y duración de la infusión, lugar de inserción intravenosa, infección y la materia particulada, siendo la infección por mucho tiempo la principal causa de sospecha de flebitis. Sin embargo, estudios comparativos realizados por más de quince años, sobre la incidencia de flebitis por infusión en pacientes que la reciben con o sin filtración al final de la línea nos muestran la importancia de las partículas contaminantes en el desarrollo de la flebitis. En un modelo animal controlado, la remoción de partículas por filtros de membrana en línea de 0,45 μm redujo la incidencia y severidad de la flebitis por infusión. ^(1, 32, 43, 44)

b) Efectos sistémicos

Constituyen complicaciones más severas y pueden ocasionar la muerte, son:

Oclusión de capilares por partículas de diámetro mayor a 10 μm en pulmones, bazo e hígado.

Trombosis y aglutinación de plaquetas, produciéndose primero aglutinación de plaquetas, a la cual se adhieren las partículas, luego los glóbulos rojos y blancos, para finalmente formar el trombo que ocluye los vasos.

Granulomas a cuerpo extraño.

Hemorragia renal.

Embolismo pulmonar y muerte. ⁽²⁷⁾

Las infusiones de soluciones estándar han sido asociadas con una respuesta inflamatoria diseminada, mientras que la infusión de fluidos contaminados con gránulos de almidón, talco, sílica, fibras de algodón, proteínas precipitadas, partículas de drogas microcristalinas, productos de degradación de interacciones entre los fluidos y plásticos, vidrio y tapas de goma, entre otras, han conducido a daños del cerebro, pulmones, riñones, bazo e hígado.⁽⁴⁵⁾

En 1999 se demostró que gran cantidad de soluciones contenían partículas en suspensión aun cuando no se advertían a simple vista, produciendo efectos adversos, sugiriéndose que son de elastómeros de los tampones, agentes químicos, celulosa, hongos y otras no identificadas. Al comentar los autores el efecto de estas partículas en la circulación cerebral durante una angiografía, esta reveló el hallazgo de siete granulomas, los cuales contenían fibras de celulosa y gránulos de almidón, así mismo se hallaron precipitados de fosfato de calcio en una embolia pulmonar. Al estudiar el contenido de los frascos con solución de cloruro de sodio del mismo tipo del que habían utilizado, hallaron numerosas partículas, fibras de celulosa y gránulos de almidón similares a los encontrados en las muestras de cerebro. ^(22, 29, 46)

Altos niveles de partículas en las infusiones intravenosas pueden exceder la capacidad de “espacio libre” del sistema retículo endotelial. ⁽⁴⁰⁾ Las partículas infundidas por vía intravenosa son transportadas a los pulmones, donde se encuentran en el lecho pulmonar (diámetro capilar de 7-12 μm), las partículas mayores al diámetro de estos capilares quedan atrapadas y engullidas por las

células fagocíticas. Si estas partículas no son biodegradables, las células fagocíticas serán incapaces de digerirlas.

Estos efectos a la microvasculatura del pulmón acoplados con el compartimiento del sistema “clearance” pueden acelerar el síndrome de distres respiratorio y ocasionar daño orgánico múltiple; ^(1,47) como resultado, se forma un granuloma. Si el agente es un cuerpo extraño inerte, el granuloma será del tipo no inmune cuyo centro lo constituye la partícula rodeada de células mononucleares y células gigantes de cuerpo extraño con una cubierta fibrosa alrededor de su parte externa. Sin embargo, si el agente incidente es antigénico la lesión será de tipo inmune en el cual los linfocitos antígeno-estimulados están produciendo citoquinas, tales como Interferón Gamma, para activar los macrófagos y sus formas especializadas para niveles elevados de actividad microbicida. ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Investigaciones en conejos con infusiones diarias de vidrio, revelaron, después de 32 días, partículas de vidrio dentro de los capilares pulmonares y después de 334 días con infusiones intermitentes de las mencionadas partículas, se hallaron lesiones tuberculizadas similares a las observadas en silicosis crónica. Las partículas más pequeñas pasan por los pulmones y causan nódulos linfáticos hepáticos y tejido conectivo en el sistema portal. ⁽⁵¹⁾

Estudios post-mortem de pulmones de niños descubrieron granulomas vasculares debidos a fibras de celulosa y fibras de algodón respectivamente. ^(1, 29)

De un estudio de infinidad de soluciones, surge con certeza que no existe solución sin partículas extrañas en suspensión y que cuando el tamaño de las mismas disminuye, se incrementa la probabilidad de hallarlas en mayor número en las soluciones. ^(25, 27)

2.3.5. Ampollas de vidrio y generación de partículas

Las ampollas de vidrio son fabricadas en envases de vidrio de boro silicato del tipo 1 USP (aproximadamente 70% de sílice, 10% de anhídrido bórico y alúmina en cantidad superior al 5%) la capacidad por lo general llega como máximo hasta 25 mL; las mayores resultan poco prácticas, ya que al aumentar su tamaño aumenta también su fragilidad. ^(32, 51-53)

Para abrir la ampolla, debe romperse aplicando la fuerza de fractura por el anillo de estrangulamiento, al disponerse de las denominadas ampollas de fácil ruptura que pueden abrirse con las manos. ⁽⁵⁴⁾ Esta fácil abertura se consigue gracias a la existencia en el estrangulamiento de una banda o aro de pintura, que crea una zona de fragilidad, o bien de una incisión puntual (ampolla OPC) o una incisión alrededor de todo el estrangulamiento (ampolla score ring) que produce la existencia de una pared de vidrio más delgada y frágil. Para hacer notar que se trata de una ampolla de fácil apertura, en el primer caso se pone a 1mm por encima de la incisión, un punto de pintura de color y, en el segundo caso, se pone una banda de color también a la misma distancia. ⁽³⁸⁾

Según reporte de laboratorio, se demostró que las ampollas transparentes grabadas con metal generan, al aperturarse una cantidad considerablemente mayor de partículas de vidrio que las ampollas ámbar y las grabadas químicamente (promedio de partículas con su respectivo error estándar medio: 45,9-15,4); ⁽⁵¹⁾ dicho estudio empleo 20 muestras de cada tipo de ampolla y tipo de aspiración, con un volumen de 10 mL. ⁽⁵¹⁾

Las características de las ampollas de vidrio tales como sistema de apertura, fuerza en el punto de quiebre y diferentes tamaños fueron evaluados dando como resultado que las marcadas con aro de color en la zona de quiebre y aplicando elevada fuerza tienen la más grande influencia en el nivel de contaminación particulada. ⁽⁵⁵⁾

Otra evidencia la aporta un estudio que divulgo que las ampollas fabricadas con la tecnología “open - ampoule” genera menos material particulado que las de “closed-ampoule”, ambas muestras fueron inspeccionadas con diferentes sistemas de conteo automático. ⁽⁵²⁾

2.3.6. Límites permisibles de contaminación particulada

En 1968 se propusieron estándares de calidad en cuanto a partículas extrañas permisibles, junto con una valoración de la situación de los medicamentos en el mercado. Esta proposición estimulo la investigación sobre el origen, control y evaluación de la presencia de materiales como fibras, partículas de vidrio, plástico, hule, metal, herrumbre, materiales orgánicos provenientes del cuerpo humano, etc. ⁽²⁵⁾

En 1973, la introducción de límites en el número de partículas en las infusiones parenterales de gran volumen por parte de la Farmacopea Británica (BP), redujo el posible peligro representado por la contaminación particulada intrínseca, aunque estos límites no se basaban en ninguna prueba clínica relativa a los efectos perjudiciales de las partículas infundidas. Tras amplios debates con los fabricantes americanos, la USP fijo límites de partículas para los parenterales de pequeño y gran volumen los cuales se han ajustado con el tiempo hasta llegar a los establecidos por la USP 38 y 39 2015 y 2016. ^(01, 35, 54)

Las inyectables reúnen los requerimientos de la prueba del conteo de partículas microscópicas, si el número promedio de partículas presentes en las unidades probadas no excede los valores apropiados: 12 partículas/mL mayores o iguales de 10 μm y 2 partículas/mL mayores o iguales que 25 μm . ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾

USP 39: Los artículos destinados a la administración parenteral deben prepararse de una manera diseñada para excluir partículas,

según se define en Partículas en Inyectables capítulo 788, y otras materias extrañas, según corresponda para la forma farmacéutica. ⁽⁵⁾

2.3.7. Inspección de partículas extrañas

Según la USP 39 capítulo 788; la inspección de partículas extrañas visibles se efectúa mediante la inspección visual y es debido al gran incremento en la presencia de las mismas que pasa a ser la segunda causa de observación de inyectables, después de la falta de rotulado. En el rango sub visible, según un estudio las partículas son menores de 40 μm , mientras que otro considera 70 μm . ^(1,56)

La Farmacopea de Estados Unidos (USP) es una organización independiente sin fines de lucro que establece estándares de calidad, pureza, identidad y potencia de medicamentos, ingredientes alimenticios y suplementos dietarios fabricados, distribuidos y consumidos en todo el mundo.

Según la USP 39 capítulo 788, “las partículas en inyectables e infusiones parenterales consisten en partículas no disueltas móviles extrañas, que no son burbujas gaseosas, accidentalmente presentes en las soluciones”.

Existen dos tipos de ensayos para la medición de contaminación particulada en productos inyectables estas son:

1. Ensayo de partículas visibles

USP 39 capítulo 1 Inyectables; los artículos destinados a la administración parenteral deben prepararse de una manera diseñada para excluir partículas, según se define en Partículas en Inyectables capítulo 788, y otras materias extrañas, según corresponda para la forma farmacéutica. ^(4, 5)

Cada envase final de todas las preparaciones parenterales debe inspeccionarse en la medida de lo posible para detectar la presencia

de materia extraña y partículas observables (partículas visibles) en su contenido. (4, 5)

El proceso de inspección debe estar diseñado y calificado para asegurar que todos los lotes de todas las preparaciones parenterales estén prácticamente exentos de partículas visibles. (4, 5)

La calificación del proceso de inspección debe realizarse en referencia a las partículas en el rango visible de un tipo que puede surgir del proceso de fabricación o llenado. Debe desecharse todo envase cuyo contenido presente indicios de partículas visibles. (4, 5)

Todas las Inyecciones de gran volumen para infusiones monodosis y las Inyecciones de pequeño volumen están sujetas a los procedimientos microscópicos o de oscurecimiento de luz y a los límites de partículas subvisibles especificados en Partículas en Inyectables capítulo 788. (4, 5)

2. Ensayo de partículas sub-visibles

Tecnologías de detección de partículas subvisibles

Hay un buen número de tecnologías de detección de partículas según las características del producto y de tamaño de las partículas:

- a. Microscopía
- b. Análisis de Imágenes
- c. Tamizado
- d. Zona de detección eléctrica (Coulter)
- e. Difracción de luz
- f. Extinción u oscurecimiento de la luz / dispersión
- g. Dispersión dinámica de la luz

h. Métodos aerodinámicos

i. Sedimentación

Según la USP 39 capítulo 788 Partículas en inyectables los Métodos de Análisis de partículas Sub-Visibles de Preferencia son dos métodos:

Método 1: Ensayo de Cuenta de Partículas por Oscurecimiento de la Luz (LO).

Método 2: Ensayo de Conteo de Partículas Microscópico en Membrana (MM).

Ensayar primero con un contador de partículas por oscurecimiento (Método 1). Si falla, debe pasar al ensayo microscópico (Método 2).

Sólo se admite el ensayo microscópico si el inyectable no puede ensayarse mediante el método 1. Los límites dependen del volumen del producto. En la tabla 1 se presentan los parámetros aceptables para los métodos de oscurecimiento de la luz (LO) y de conteo de partículas microscópico en membrana (MM).

2.3.8. Técnicas de conteo de partículas

Numerosos métodos han sido usados para contar y medir partículas en soluciones, los que se pueden ordenar desde mediciones en tamiz a procedimientos de difracción de laser; pero, por encima de todo el método final debe ser simple, sensible para algunos cambios que puedan ocurrir en la muestra. Para el caso de soluciones parenterales de gran volumen se mencionan métodos instrumentales oficiales: Coulter Counter e Hydraulic Industry Automatic Counter (HIAC) para la determinación de materia particulada. ⁽⁶⁰⁻⁶³⁾

Los métodos usados son:

a) Evaluación Microscópica

Es un método que se utiliza mayormente para el conteo de contaminantes biológico. Los microscopios de luz y electrónicos ^(39, 64-68) han sido usados para visualizar y contar las partículas. Los métodos microscópicos son perfectamente adaptados a la caracterización e identificación de partículas en productos inyectables y son a menudo superiores a las más altas técnicas de aproximaciones. ⁽⁶²⁾

b) Bloqueo de luz o de Oscurecimiento de la luz

En esta técnica se emplean instrumentos HIAC, en donde las partículas en una muestra de flujo generalmente bloquean parte de un haz de luz, y generan sobre un fotodiodo un pulso proporcional al área proyectada de la partícula. ⁽⁶⁷⁾

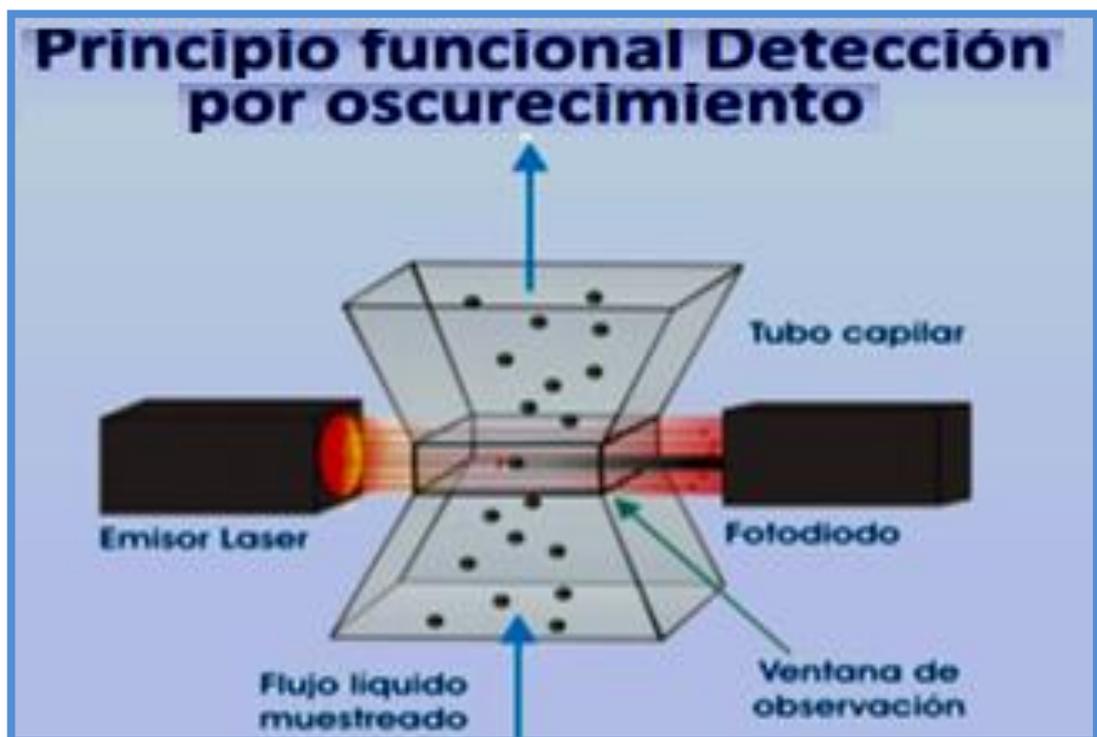


Figura 1. Esquema de contador de partículas por oscurecimiento de luz. ⁽⁵⁾

c) Sensibilidad en la zona eléctrica

Se aplica en un contador automático de partículas (Coulter Counter), cuya técnica consiste en que se diluye una muestra en una solución electrolítica y se la pasa entre dos electrodos con un voltaje constante entre ambos. Las partículas que pasan a través del campo sensible producen un cambio en la resistencia eléctrica el cual es proporcional a sus volúmenes. Los conteos por este método siempre reportan valores más altos que los del HIAC; concluyendo que los resultados obtenidos, empleando una técnica, no pueden ser correlacionados teórica o realmente con aquellos obtenidos de la otra técnica. (62, 68, 69)

d) Dispersión de luz láser

(Spectrex, HIAC, Brinkman) la muestra es ubicada en un vaso precipitado al cual se le aplican golpes rotativos de láser, produciendo hacia delante luz dispersa. El diámetro de la sección cónica que llega a una foto detectora es relacionado al tamaño de partícula. (70-74)

2.3.9. Filtración de fluidos intravenosos

Los filtros tamiz tienen como característica principal la de retener absolutamente todas las partículas sobre su superficie, tanto las biológicas como las no biológicas; ejemplos de estos son los tamices de vidrio, reticulado de dracron, y de particular interés para la microfiltración crítica, los filtros de membrana; utilizados inclusive para esterilizar soluciones, retienen sobre su superficie absolutamente todas las partículas y microorganismos mayores que el tamaño de poros establecidos; están compuestos por una mezcla pura y biológicamente inerte de esteres de celulosa u otros

polímeros con un amplio rango de compatibilidades químicas. El polímero utilizado depende del tipo de líquido que se va a esterilizar, pudiendo encontrar esteres de celulosa mixtos, politetrafluoroetileno y de fluoruro de polivinildieno, con un alto rango de compatibilidades químicas. Pueden obtenerse en un amplio rango de tamaño de poros que van generalmente de 0,025 a 14 μm .^(32, 38)

La filtración en la nutrición parenteral es un proceso en donde se utilizan exclusivamente los filtros de membrana.

2.3.10. Filtración en la línea

Diversos autores coinciden en recomendar la filtración en la línea de los fluidos intravenosos ya que estudios realizados demostraron su eficacia; además, los filtros terminales son sugeridos para la aplicación de aparatos automatizados sin provocar apreciable interferencia con sus tiempos de aplicación.^(1,75-79)

Algunos estudios manifiestan que es prematuro recomendar el uso rutinario de filtros en la línea para todos los pacientes hospitalizados que reciben fluidos intravenosos, más bien pueden tener un rol importante en grupos de pacientes seleccionados;⁽⁴⁵⁾ además, los filtros en la línea cuestan más y pueden restringir el flujo de ciertos fluidos, la aspiración con un filtro aguja puede ser el mejor método de elección,⁽⁵¹⁾ además los fabricantes de drogas podrían reducir el

número de partículas de vidrio a ser filtradas usando otras ampollas en lugar del tipo marcadas con aro de color.⁽⁵³⁾

El uso incrementado de filtración en la línea para mezclas terciarias ha sido uno de los muchos estudios recientes para desarrollar métodos que valoren la estabilidad de regímenes de nutrición parenteral.^(80,81) Durante la administración de mezclas con nutrientes parenterales, aunque la FDA recomienda el uso de filtros debido a que pueden prevenir complicaciones al paciente algunos autores discuten este punto ya que se pueden colmatar; no obstante, si se utilizan, ello no debe suponer una falsa sensación de seguridad.^(42, 82,83)

Las soluciones añadidas a la nutrición parenteral, que son removidas de ampollas de vidrio o viales, deberían ser añadidas al final de la mezcla usando un filtro con un poro máximo de 5 μm , con la finalidad de reducir la carga de partículas de la contaminación extrínseca e intrínseca, introducida de la materia prima durante la producción de la nutrición parenteral. Los filtros deberían ser ubicados tan cerca al paciente como sea posible, los de 1,2 μm son usados para la administración de soluciones que contienen lípidos que son las mezclas 3 en 1, cambiándose cada 24 horas; y los de 0,2 μm deben ser usados para soluciones sin lípidos que son las mezclas 2 en 1 y pueden ser cambiados cada 96 horas.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

III. DISEÑO METODOLOGICO

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Observacional descriptivo, prospectivo y transversal.

3.2. MUESTRA

Fueron 30 soluciones parenterales sistema binario producido en la Central de elaboración de Medical Nutrición en el año 2016.

El diseño muestral adoptado es no probabilístico por conveniencia.

3.3. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

El método usado es basado en la USP 39 capítulo (788) **PARTÍCULAS EN INYECTABLES - MÉTODO 2 PRUEBA DE CONTEO MICROSCÓPICO DE PARTÍCULAS.** ⁽⁵⁾

a) Preparación de materiales libre de residuos

Se preparó 500 mL de solución al 5 % de detergente en agua destilada, y se llevó a calentar evitando la ebullición. Se lavaron los materiales de vidrio y acero (portaobjetos, equipo de filtración, vaso de precipitación, matraz kitazato, embudo, placas Petri, pinza de acero) con el detergente caliente; luego se enjuagaron con abundante agua destilada caliente hasta eliminación total de residuos.

Los materiales de vidrio y acero fueron llevados a esterilización a una temperatura de 180 °C por 60 minutos.

Los materiales ya esterilizados se llevaron a la cabina de flujo laminar horizontal, donde se bañó por fuera con agua estéril para inyectables y

alcohol isopropilico con el fin de eliminar cualquier partícula procedente del papel para esterilización.

b) Toma de muestra

Se extrajeron 50 mL de nutrición parenteral sistema binario como alícuota obtenidos a través de las jeringas estériles de 60 mL, el contenido fue transferido directamente a las bolsas EVA de 150 mL, una vez obtenida la muestra se procedió a rotular, tapar las bolsas EVA y se realizó la filtración.

c) Filtración

Se lavaron los guantes colocados con abundante agua estéril para inyectables para eliminar los restos de talco. Dentro de la cabina de flujo laminar horizontal el equipo de filtración millipore, ya ensamblado, se lavó con agua destilada estéril para inyectable y alcohol isopropilico; se realizó la conexión de la bomba de vacío portátil con el equipo de filtración y se filtró al vacío, previa homogenización de la muestra, usando filtros de 0,45 micras de porosidad y 47 mm de diámetro los cuales fueron transportados con una pinza plana estéril y libre de partículas. Luego del proceso de filtración se colocaron los filtros en las placas Petri y se tapó para llevarlo a secar a la estufa a 60°C por un tiempo 120 minutos. Una vez seco el filtro se procedió con la observación microscópica.

d) Examen microscópico

Se visualizó la superficie de los filtros ubicados en las placas Petri con un aumento de 100 x en un microscopio óptico; luego se determinó el número y tamaño de partículas, empleando el ocular micrométrico. Como se observa en la Figura 2.

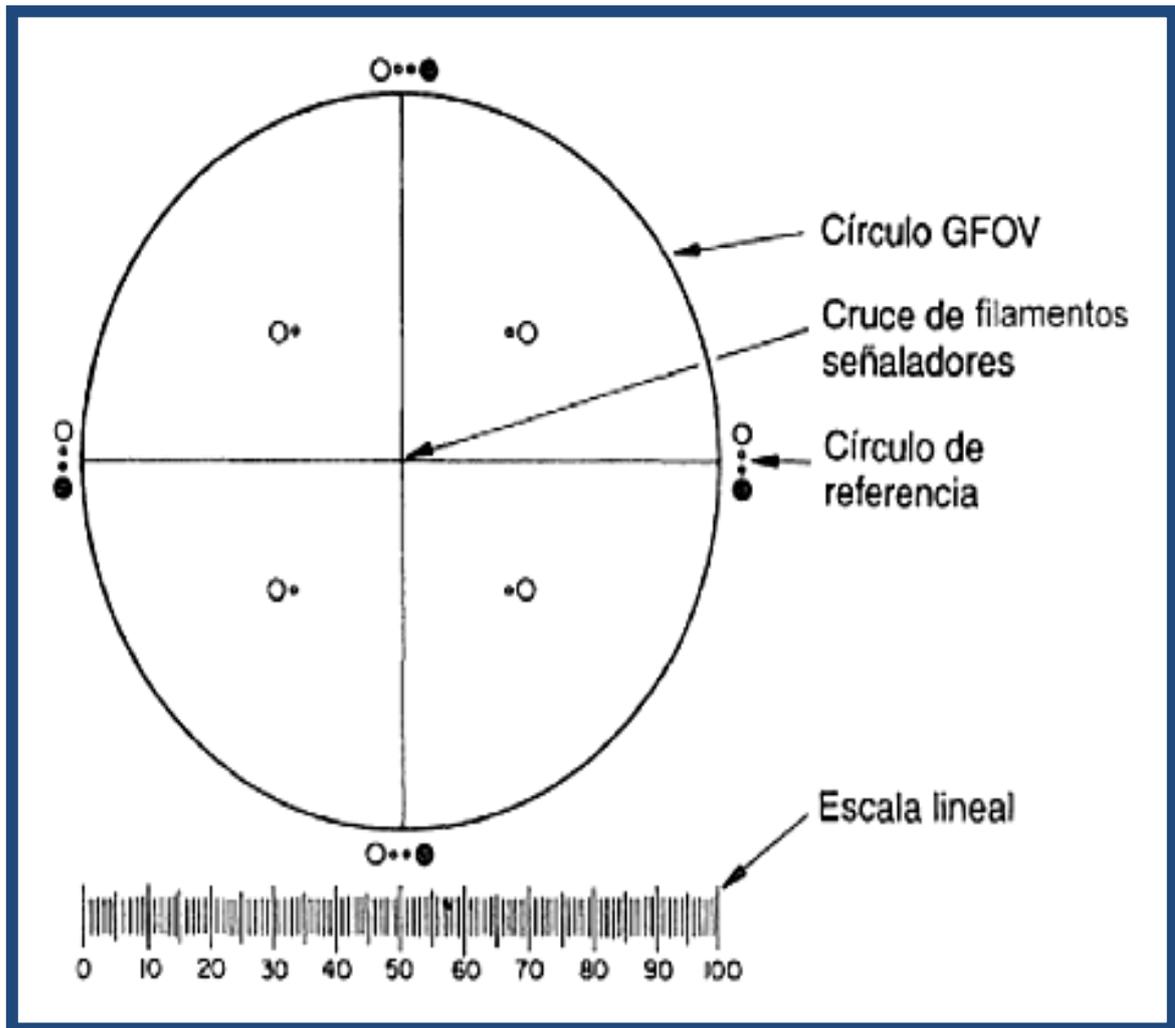


Figura 2. Retícula circular para la medición del diámetro de partículas. ⁽⁸⁵⁾

Según la farmacopea USP 39, los límites establecidos para que la preparación cumpla con la prueba se mencionan a continuación:

“La preparación cumple con la prueba si el número promedio de partículas presente en las unidades analizadas no excede de 12 partículas iguales o mayores de 10 μm por mL y no excede de 2 partículas iguales o mayores de 25 μm por mL”

3.4. PROCESAMIENTO DE DATOS

Mediante la aplicación del programa SPSS versión 21 en español se construyó la base de datos y se efectuó el análisis estadístico requerido.

Mediante el programa Microsoft Excel 2013 se realizaron los cuadros y gráficos pertinentes.

3.5. ANALISIS DE DATOS

Para proceder a analizar los resultados, se procedió a obtener el número de partículas por mL en cada lote (valores hallados por alícuota de 50 mL).

Tabla 3. Cuantificación de las partículas extrañas.

N°	Lote	Partículas x 50 mL		Partículas x mL	
		≥10 µm	≥25 µm	≥10 µm	≥25 µm
1	196	45	12	0,90	0,24
...
...
30	203	40	10	0,80	0,20

Tabla 4. Límites establecidos por la farmacopea USP 39 para la medición de partículas extrañas.

Análisis	Norma	Estándar Internacional
Partículas ≥ 10 $\mu\text{m/mL}$	Método 2 – Conteo Microscópico	Norma hasta 12 part/mL
Partículas ≥ 25 $\mu\text{m/mL}$	Método 2 – Conteo Microscópico	Norma hasta 2 part/mL

Tabla 5. Estadísticos descriptivos para efectuar el análisis de datos.

Estadísticos	Valor
Muestra	-----
Media	-----
Mediana	-----
Desv. Estándar	-----
Coef. Variación	-----
Rango	-----
Mínimo	-----
Máximo	-----
Asimetría	-----
Curtosis	-----

IV. RESULTADOS

Tabla 6. Número de partículas extrañas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

N°	Lote	Partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ mL	Valor	N°	Lote	Partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ mL	Valor
1	196	0,90	Normal	16	227	0,84	Normal
2	201	1,00	Normal	17	228	0,72	Normal
3	200	0,70	Normal	18	234	0,56	Normal
4	203	0,32	Normal	19	235	0,58	Normal
5	204	0,66	Normal	20	236	0,78	Normal
6	207	0,36	Normal	21	244	1,00	Normal
7	208	0,56	Normal	22	265	1,08	Normal
8	213	0,54	Normal	23	271	0,88	Normal
9	214	0,72	Normal	24	276	0,56	Normal
10	217	0,88	Normal	25	283	0,64	Normal
11	218	1,04	Normal	26	288	0,58	Normal
12	219	0,70	Normal	27	292	0,48	Normal
13	220	0,62	Normal	28	296	0,54	Normal
14	225	0,58	Normal	29	300	0,64	Normal
15	226	0,60	Normal	30	303	0,80	Normal

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

Estadísticos	Valor
Muestra	30
Media	0,695
Mediana	0,650
Desv. Estándar	0,1919
Coef. Variación	32,25%
Rango	0,76
Mínimo	0,32
Máximo	1,08
Asimetría	0,307 (Curva de asimetría positiva)
Curtosis	-0,352 (Platicúrtica)

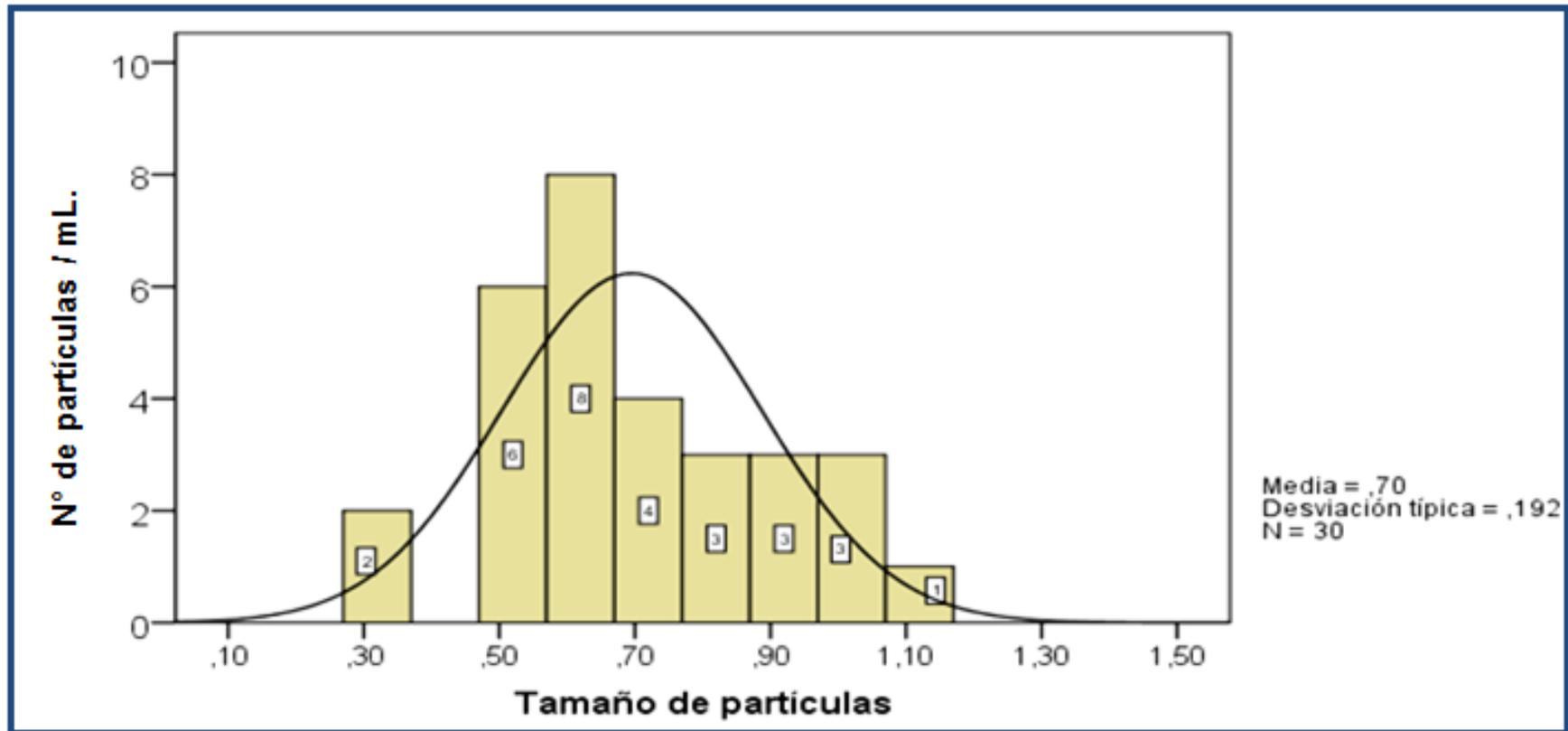


Grafico 1. Número de partículas extrañas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

En el gráfico 1 se observa que el número promedio de partículas extrañas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario es menor de 1 (0,695 partículas por mL); y 50% de los resultados se encuentran por debajo de 0,650 partículas extrañas/mL.

Tabla 8. Número de partículas extrañas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

N°	Lote	Partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ mL	Valor		N°	Lote	Partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ mL	Valor
1	196	0,24	Normal		16	227	0,16	Normal
2	201	0,26	Normal		17	228	0,24	Normal
3	200	0,36	Normal		18	234	0,32	Normal
4	203	0,24	Normal		19	235	0,04	Normal
5	204	0,32	Normal		20	236	0,20	Normal
6	207	0,08	Normal		21	244	0,28	Normal
7	208	0,32	Normal		22	265	0,20	Normal
8	213	0,34	Normal		23	271	0,36	Normal
9	214	0,28	Normal		24	276	0,30	Normal
10	217	0,26	Normal		25	283	0,24	Normal
11	218	0,12	Normal		26	288	0,36	Normal
12	219	0,16	Normal		27	292	0,28	Normal
13	220	0,18	Normal		28	296	0,32	Normal
14	225	0,10	Normal		29	300	0,24	Normal
15	226	0,06	Normal		30	303	0,20	Normal

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

Estadísticos	Valor
Muestra	30
Media	0,235
Mediana	0,240
Desv. Estándar	0,0911
Coef. Variación	38,77%
Rango	0,32
Mínimo	0,04
Máximo	0,36
Asimetría	-0,577 (Curva de asimetría negativa)
Curtosis	-0,468 (Platicúrtica)

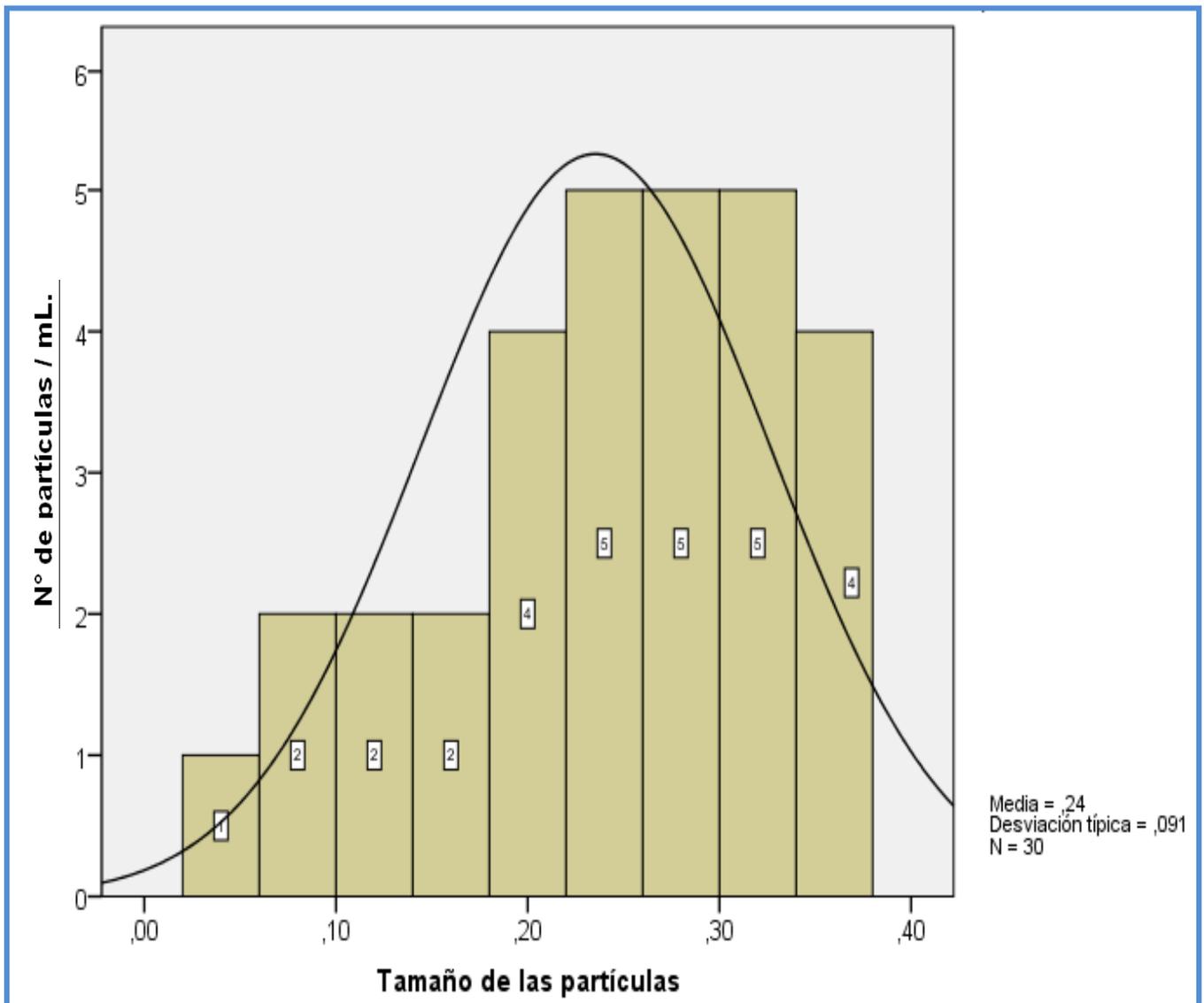


Grafico 2. Número de partículas extrañas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL. en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

En el grafico 2 se observa del total de las muestras de estudio, que el número promedio de partículas extrañas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL. En las mezclas de nutrición parenteral sistema binario es menor de 1 (0,235 partículas por mL); y 50% de los resultados se encuentran por debajo de 0,240 partículas extrañas/mL.

Tabla 10. Comparación de los números de partículas extrañas ≥ 10 y ≥ 25 μm por mL. En las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario con los valores establecidos por la USP. Prueba de conteo microscópico de partículas.

Análisis	Norma	Estándar Internacional	Promedio obtenido	N° Muestras superan límite
<u>Partículas</u>>10$\mu\text{m}/\text{mL}$	Method 2- Microscope	12 part/mL	0,695 part/mL	00/30 = 0,0%
<u>Partículas</u>>25$\mu\text{m}/\text{mL}$	Method 2- Microscope	2 part/mL	0,235 part/mL	00/30 = 0,0%

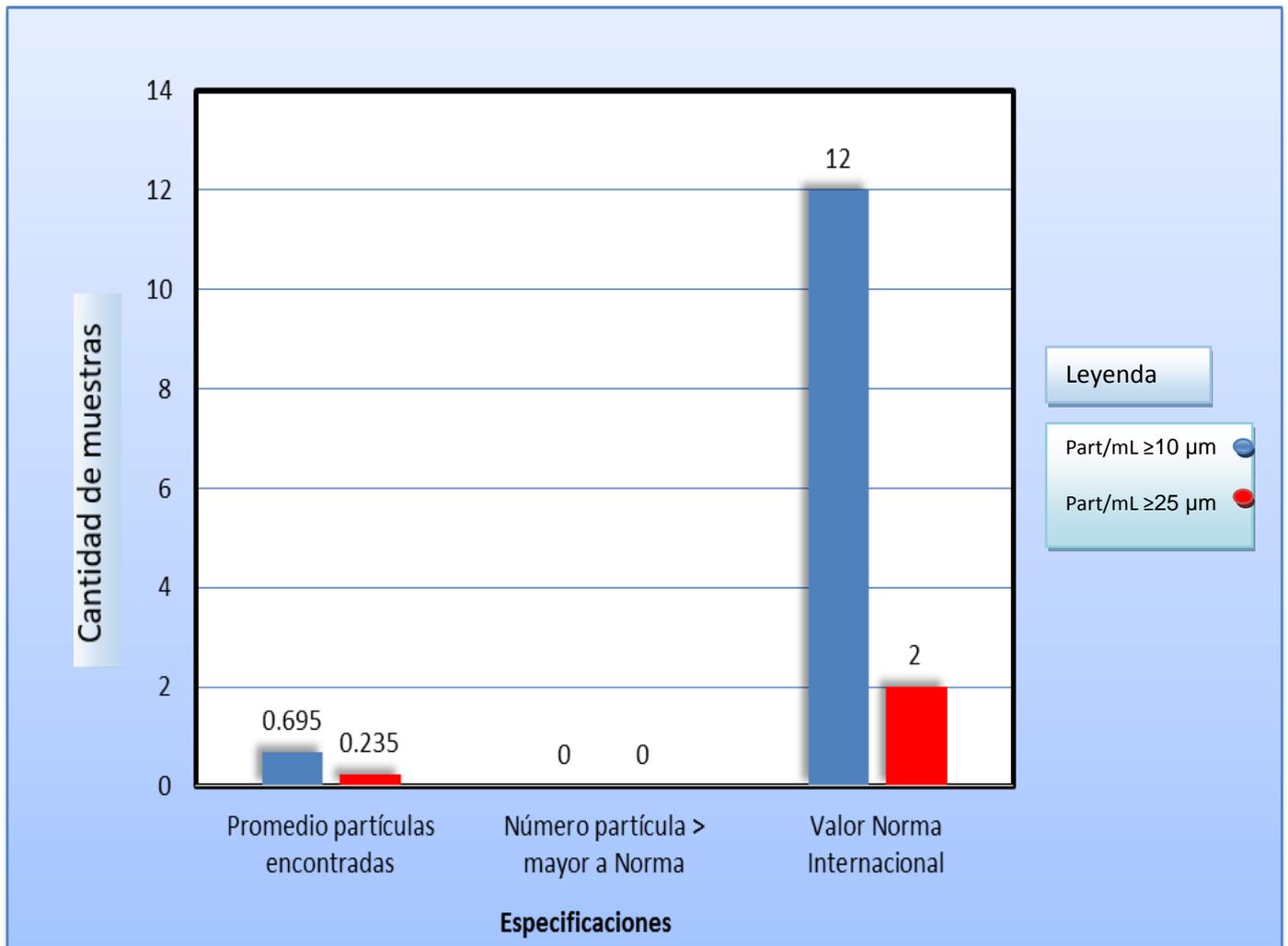


Grafico 3. Comparación de los números de partículas extrañas \geq de 10 y 25 μm por mL. en las mezclas de Nutrición Parenteral Sistema Binario en la Central de Elaboración de Medical Nutrición. Lima, 2016.

En el grafico 3 se observa del total de las muestra de estudio, la cantidad promedio partículas extrañas \geq de 10 μm por mL (0,695 partículas por mL), de 25 μm por mL (0,235 partículas por mL) encontradas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario fueron menor que la establecida por Norma Internacional de la USP 39 capítulo 788, producidas en la Central de Elaboración de Medical Nutrición; encontrándose que ninguna de las muestras (0,0%) contienen cantidades de partículas extrañas que superen el límite establecido.

V. DISCUSIÓN

El promedio de las partículas extrañas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL es de 0,695 partículas por mL; el 50 % de los resultados obtenidos se encuentran por debajo de 0,650 partículas por mL. Al realizar la comparación con la investigación de Córdova N, et al. “cuantificación de partículas de vidrio en mezclas de nutrición parenteral”, obtuvieron un promedio de 0,59 partículas de vidrio $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL y otras partículas en un promedio de 0,15 por mL.; encontrándose similitudes a los valores hallados en nuestra investigación y así mismo se afirma que nuestros resultados se encuentran dentro de las especificaciones de la USP 39 capítulo 788.

Podemos observar que el número promedio de partículas extrañas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario es menor de 1 (0,235 partículas por mL); y 50% de los resultados se encuentran por debajo de 0,240 partículas extrañas por mL. Al contrastar con la investigación de Córdova N.C. et al. “cuantificación de partículas de vidrio en mezclas de nutrición parenteral”, obtuvieron un promedio de 0,23 partículas de vidrio $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL y otras partículas en un promedio de 0,15 por mL; encontrando valores cercanos a los resultados (Tabla 9 - Gráfico 2) hallados en nuestra investigación y de esta manera se afirma que nuestros resultados se encuentran dentro de las especificaciones de la USP 39 capítulo 788.

Del total de las muestras de estudio, podemos observar que la cantidad promedio partículas extrañas \geq de 10 μm por mL es de 0,695 partículas por mL y de 25 μm por mL es de 0,235 partículas por mL. (Tabla 10 - Gráfico 3). Las mezclas de nutrición parenteral sistema binario fueron menor que la establecida por Norma Internacional de la USP 39 capítulo 788, producidas en la Central de Elaboración de Medical Nutrición.

El método empleado para la abertura de ampollas en la elaboración de las nutriciones parenterales sistema binario fue el sistema OPC (one point cut o único punto de abertura); en la investigación de Lee K, et al. "Una estrategia para la reducción de la contaminación por partículas en la apertura de ampollas de vidrio y el desarrollo de métodos de evaluación para su aplicación", emplearon los métodos de OPC y MV (maquina al vacío), el cual concluyo que la maquina al vacío redujo eficientemente la contaminación por partículas de vidrio, tomando en consideración este método se podría utilizar para una futura investigación ya que los resultados fueron favorables ante la no contaminación de partículas de vidrio.

VI. CONCLUSIONES

Se determinó la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario cumpliendo los parámetros establecidos por la USP 39 capítulo 788 relacionados a partículas en inyectables.

Se determinó la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario, las cuales se encuentran por debajo de los parámetros establecidos por la USP 39 capítulo 788, donde menciona que el número de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ por mL, no debe ser superior a 12.

Se determinó la cuantificación de partículas extrañas en las mezclas de nutrición parenteral sistema binario, las partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ se encuentran por debajo de los parámetros establecidos por la USP 39 capítulo 788, donde menciona que el número de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ por mL, no debe ser superior a 2.

VII. RECOMENDACIONES

1. La técnica de cuantificación adaptada de la USP 39 capítulo 788, Método 2 - prueba de conteo microscópico de partículas extrañas es aplicable para su uso y reproducible en su totalidad, la cual debería realizarse como rutina en las centrales de elaboración de mezclas parenterales nutricionales y otros.
2. Debería investigarse otro material médico, que la remplazaría en la apertura de ampollas, ya que es un factor de riesgo de contaminación extrínseca.
3. Se recomienda el uso de filtros de jeringa, por precaución ante la existencia de grandes partículas de vidrio, celulosa y gasa que si bien es cierto se encuentran en mínima cantidad pero por su tamaño podrían ocasionar serios problemas clínicos.
4. El material fungible como las agujas que perforan tampones de goma deben ser cambiadas cada vez que sea necesario para evitar corte e introducción de elastómeros a la preparación.
5. Extender la investigación con parámetros nuevos como el emplear contadores automáticos y nuevos dispositivos, de acuerdo al avance de la tecnología, que permitan realizar el control de calidad de manera más rápida y segura.

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Ashworth H. “Filtración en la Línea de los Fluidos Intravenosos” Diseño: Jaime Valencia. – Victus Inc. Bogotá 2010
2. Lee K, et al. “Una estrategia para la reducción de la contaminación por partículas en la apertura de ampollas de vidrio y el desarrollo de métodos de evaluación para su aplicación” [Consultado 02 Marzo 2017] Disponible:<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03639045.2011.580349>
3. Jack T, et al. En su estudio “Análisis de las contaminaciones de partículas de soluciones de infusión en una unidad de cuidados intensivos pediátricos” [Revista en línea] 2010 [Consultado 02 Marzo 2017] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-010-1775-y>
4. Sun Han J. “Partículas En Parenterales Líquidos USP Capítulo General <1>, <788> Y <789>” [Revista en línea] 2011 [Consultado 02 Marzo 2017] Disponible en: http://ccv.com.ve/Documentos/Particulas_USP788-789.pdf
5. Bichman M. “Medición de Partículas en Parenterales-Métodos de farmacopea USP Capítulo General <1>, <788> Y <789>” [Revista en línea] 2011 [Consultado 02 Marzo 2017] Disponible en: <http://nebula.wsimg.com/140b9908fd19bf7dfe027f55aad543f0?AccessKeyId=8EAC8765C02E3C699CB7&disposition=0&alloworigin=1>
6. Córdova A, Garaycochea S. “Cuantificación de Partículas de Vidrio en Mezclas de Nutrición Parenteral Elaboradas en la Unidad de Soporte Nutricional Artificial del Hospital Eduardo Rebagliati Martins” tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Lima-Perú 2003

7. Portocarrero G. "Eficacia de los Dispositivos de Filtración en la Preparación y la Administración de Mezclas de Nutrición Parenteral Total Trisustrato en el Hospital Eduardo Rebagliati Martins-ESSALUD" tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Lima-Perú 2007
8. Gomis P, Valero M. Nutrición parenteral. En: Gil Hernández A editor. Tratado de nutrición. Tomo IV. 2ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010; pág. 143-69.
9. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. Grupo de Nutrición de la SENPE y SEFH: FarmHosp 2009; 33 (Nº extraordinario): 81-107.
10. Moraga F. "Normas de Nutrición"Victus Inc. Bogotá 2012
11. Huaquipaco G. "Determinación de la Osmolalidad y pH en las Mezclas de Nutrición Parenteral de Pacientes del HNERM" Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico UNMSM Lima 2005.
12. Mora R. Soporte Nutricional Especial Editorial Médica Internacional Ltda. 2da. Edic. 6-7 Bogotá 2002.
13. García de Lorenzo, director. Diccionario LID. Metabolismo y Nutrición. 1ª ed. Madrid: LID Editorial Empresas, S.L; 2007.
14. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. JPEN. Parenteral Enteral Nutr. 2004; 28 (6): S39-S70
15. Piñeiro G, López M, Sirvent M, et al. Proceso 7. Monitorización del soporte nutricional especializado. Farm. Hosp. 2009; 33 (Nº extraordinario):58-63.
16. Rodríguez I, Sirvent M, Calvo V, et al. Proceso 6. Administración. FarmHosp 2009; 33 (Nº extraordinario):51-7.
17. Espen, Guidelines on Parenteral Nutrition. Clin Nutr 2009; 28

18. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN. J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26: 1 SA-138SA
19. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) 2016; Vol. 40 Ed.2; 159-211.
20. Sabater I, Ferriols F, Mesejo A. Nutrición parenteral. En: Mesejo A, Martínez J y Martínez C editores. Manual básico de nutrición clínica y dietética. 2ª Ed. Valencia: Nestlé Health care Nutrition; 2010. p 113-29.
21. Restrepo J. "Impacto Nutritivo de la Interacción Fármaco-Nutriente" Nuevos Tiempos- Cooperativa de Hospitales de Antioquia-Cohan 2005; Vol. 06 N°2:93-115
22. Puntis J, Wilkins K, Ball PA, Rushton D. Booth IW "Hazards of Parenteral Treatment: Do Particles Count?" Institute of Child Health, University of Birmingham Maternity Hospital Arch Dis Child 2002; vol 67 (12): 1475-7
23. Resano I. "Seminario Internacional de Aseguramiento y Control de la calidad en la Industria Farmacéutica" Ediciones Instituto Nacional de Salud Lima 2007
24. European Pharmacopoeia. "Particulate contamination: Sub-visible particles" Quinta Edición (Strasbourg, 2004); Volumen 1: 253-255.
25. Zavaleta M. "Partículas Extrañas en Inyectables: Un Problema de Salud Pública" Ediciones Instituto Nacional de Salud Lima 1996
26. Borchert S, et al. "Particulate Matter in Parenteral Product. A Review." J ParenterSciTechnol 2001; Vol 40 (5): 212-241

27. Helman J. "Partículas Extrañas en Suspensión". Farmacotecnia Teoría y Práctica. Tomo VI 1875-1901 Cía. Editorial Continental SA México DF. 2000.
28. Breheny F, McGeachie D, Toohey M. "Contamination of Parenteral Nutrition Solutions Not a Hazard with Additions Made at Ward Level" Anesth Intensive Care. 2009; Vol 18: 547-9
29. Buxton E, Highsmith A, Garner J, et al. "Contamination of Intravenous Fluid: Effects of Changing Administration Sets" Ann Intern Med. 2001; Vol 90: 764-8
30. Helman J. "Filtros de Membrana" Farmacotecnia Teoría y Practica 887-889 Cía. Editorial Continental S.A. Mexico DF 2003.
31. Murty R, Satyanarayam S. "Evaluation of an Automated Washer for Processing Parenteral Closures" Pharm Technol 2005.
32. Backhouse C, Ball P, Booth S, Kelshaw M, Potter S, McCollum C. "Particulate Contaminants of Intravenous Medications and Infusions" J Pharm Pharmacology 2005; Vol 39(4): 241-5.
33. Groves M. "Particulate Contamination in Parenterals: Current Issues" Boll Chim Farm., 2000. Vol 130,Nº 9, 47-54.
34. Weenig C. "A Better, Safer, and Inexpensive Way to Open Glass Ampoules" Anesthesiology. 1998; Vol 88: 838.
35. Norton A. "Plastic, Glass Show Up In IV Feeding Solutions" Reuters Health Nutrition. 2001; Vol 17: 926-929
36. Faul T, Aroztegui T, Azemar S, Barbe R. "Tratado de Farmacia Galenica" 1ra. Edic. Luzans SA de Ediciones Madrid 2003.
37. Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral Y Enteral (Felanpe) "Terapia Nutricional Total" Comité Educativo; Bogotá 2007.
38. Feng Z. "Study on Particles in Infusions Solutions and the Means to Control It"Zhengua Hu Li ZaZhi. 2004; Vol 29(9):519-22

39. Kirk C. "Microcirculatory Problems in Multiple Organ Failure: The Role of Endotoxins and Particulate Contamination. Proceedings of the Symposium: Managing the Complications of Intravenous Therapy" Inst. Nval Medicine, Hampshire 2010.
40. Fox J, Ledger R, Ball P. "Investigation of Particulate Contamination in TPN Admixtures in a Clinical Setting" School of Pharmacy, University of Otago, P.O. Box 913, Dunedin, 2006.
41. Giovanni L. "Parenteral Nutrition and In - Line Filtration" Nurse Time. 2000; Vol 93 (34): 76-8.
42. Dorris G, Bivins B, Rapp R, Weiss D, De Luca P, Ravin M. "Inflammatory Potential of Foreign Particulates in Parenteral Drugs" Anesthesia & Analgesia. 2002; Vol 56; 422-428.
43. Falchuk K, Peterson L, Meneil B. "Microparticulate-Induced Phlebitis. Its Prevention by In-line Filtration" NEJM. 2000; Vol 312; (2): 78-82.
44. Friedland G. "Infusion-Related Phlebitis- Is the In-Line Filter the Solution? Montefiore Medical Center NEJM. 1999 Vol 312 (2): 113-115"
45. Hill E, Heldman L, Goo E, et al. "Fatal Microvascular Pulmonary Emboli from Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution". Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2006; Vol 20 No 1 81-87
46. Trissel LA "Use of Total Nutrient Admixtures Should Not Be Limited" Am J Health-Sys Pharm. 1995; Vol 52: 895
47. Walpot H, et al. "Particulate Contamination of Intravenous Solutions and Drug Additives During Long-Term Intensive Care" Anesthetist.2000; Vol 39: 544-548
48. Goldner R, Adams D. "The Structure of Mononuclear Phagocytes Differentiating In Vivo. III. The Effect of Particulate Foreign Substances" American Journal of Pathology. 2001; Vol 89: 335-350
49. Pathology Books "Granuloma". [Consultado 02 Marzo 2017] Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=ovAMjcsEMUoC&printsec=frontc>

over&dq=granuloma&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwigucbx3dHTAhXD
QCYKHVsmDlcQ6AEIJzAB#v=onepage&q=granuloma&f=false

50. Sacks G. "Filtration of Parenteral Nutrition Admixtures: Friend or Foe?"
School of Pharmacy, University of Mississippi Jackson USA Nutrition.
2003; Vol 13 (10); 936-7
51. Sabon R, Cheng E, Stommel K, Hennen C. "Glass Particle
Contamination: Influence of Aspiration Methods and Ampoule Types"
Anesthesiology. 2009; Vol 70: 859-862
52. Bernuzzi M, Raggi P, et al. "Evaluation of the Influence of Open and
Closed- Ampoule Technology on Particulate Matter in Small Volume
Parenterals" J Parenter Sci Technol. 2003; Vol 147 No 5 265-9
53. Carbone K, Shanks C. "Glass Particle Contamination in Single-Dose
Ampoules" Anesth Analg. 2002; Vol 65:1361-1363
54. D'antonio Y, Elliott V, Ross M. "Aseptic Technique The Art of
Manipulation" Pennsylvania Society of Health-System Pharmacists 2004.
55. Bernuzzi M, Raggi P, et al. "Evaluation of Factors Influencing Ampoule
Secondary Particulate Contamination. A Strategy for its Reduction in
Small Volume Parenterals" Boll Chim Farm. 2000; Vol 130 No 8 pp 323-8
56. British Pharmacopeia. "Limit Test for Particulate Matter" Apendices XIII
163, 516, 2989 London 1993.
57. Tsuji K, Lewis A. "Evaluation of Acceptance Criteria for Particulate Limits
for Small-Volume Parenteral Products" J Pharm Sci. 2008; Vol (1): 50-5
58. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 39, NF 34.
"Partículas en Inyectables" Capítulo 788: 589-93, 2016.
59. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 39, NF 34.
"Métodos para la Determinación, de Partículas en Inyectables" Capítulo
1788: 1855-69, 2016.

60. Mctigue N, Cornwell D. "The Use of Particle Counting for the Evaluation of Filter Performance" Environmental Engineering & Technology 1998
61. Joint Pharmaceutical Analysis Group. "Particle Characterizacion In Drug Analysis and Development" The Pharmaceutical Journal. 2011; Vol 266; 7135: 230-231
62. Montarani L, Pavanetto F, Conti B, Ponci R, Grassi M. "Evaluation of Official Instrumental Methods for the Determination of Particulate Matter Contamination in Large Volume Parenteral Solutions" J Pharm Pharmacology. 2006 Vol 38 (11): 785-90
63. Vera A, Ochoa M, Castillo N. "Contador de Partículas" Contact Information Universidad de Guadalajara 2000.
64. Foroni L, Rochat H, Trouiller P, Calop J. "Particle Contamination in Ternary Nutritional Admixture" School of Pharmacy, Université Joseph Fourer, Grenoble, France J Parenter Sci Technol. 2003; Vol 47 (6):311-4
65. [En línea] "El Microscopio" 2011 [Consultado 02 marzo 2017] Disponible en:<http://www.ciens.ucv.ve:8080/generador/sites/labbiolvegetal/archivos/1%20EI%20Microscopio.pdf>
66. Winding O, Holma B. "Method for Determination and Element Analysis of Particulate Contamination in Injectable Solutions" Am J Hosp Pharm. 2001; Vol 33 (11)
67. Alexander D, Veltman A. "Analysis of Particulate Contamination in Ampoules Using a Ligh Blockage Particle Analyzer" J Pharmacology Jan. 1999; Vol 37 (1): 13-16
68. Bettner F, Stennet D. "Effects of Ph, Temperature, Concentration and Time on Particle Counts in Lipid-Containing Total Parenteral Nutrition Admixtures" JPEN. 2000; Vol 10 (4): 375-80

69. Blanchard J, Schwartz J, Bryrne D. "Effects of Agitation on Size Distribution of Particulate Matter in Large-Volume Parenterals" *J Pharm Sci.* 2003; Vol 66 (7): 935-81977
70. Akers M, Schrank G, Russell S. "Particulate Evaluation of Parenteral Nutrition Solutions by Electronic Particle Counting and Scanning Electron Microscopy" *Am J Hosp Pharm.* 2001; Vol 18(9); 1304-7
71. Blanchard J, Schwartz J, Bryrne D, Marx D. "Comparison of Two Methods for Obtaining Size Distribution Characteristics of Particulate Matter in Large-Volume Parenterals" *J Pharm Sci.* 1999; Vol 67(3): 340-4
72. Haines R, Munton T. "Particle Size Measurement in Intravenous Fluids" *J Pharm.* 2000; Vol 36 (8): 534-6
73. Levinson R, Allen J, Stanaszek W, Mills' S. "Detection of Particles in Intravenous Fluids Using Scanning Electron Microscopy" *Am J Hosp Pharm.* 1999; Vol 32 (11): 1137-41.
74. Menton A, Barnett M, Cosslet A. "Detection of Particulate Material on Parenteral Nutrition Admixtures" *Nutrition.* 2000; Vol 14(2) 251-2
75. Alwood M. "Problems With Lines and the Pharmacist's Role" *Nutrition.* 2000; Vol 15; 252-3.
76. Arosio G, Vigasio F, Vegna A, Lanza G, Corsini M, Rastrelli G. "Particles in Infusion Fluids, Preventive Effectiveness of Terminal Filters. Comparative Study" *Minerva Anesthesiology* Vol 47 (4): 155-68 1999.
77. Ball P, Bethune K, Fox J, Ledger R, Barnett M. "Particulate Contamination in Parenteral Nutrition Solutions: Still a Cause for Concern" *School of Pharmacy, University of Otago, Dunedin, New Zealand Nutrition* Vol 17: (11-12) 926-930 2001.
78. Driscoll D, Bacon M, Bistran B. "Effects of In-Line Filtration on Lipid Particle Size Distribution in Total Nutrient Admixtures" *Department of*

- Pharmacy, Deaconess Hospital, Boston JPEN. 1996; Vol 20 (4): 296-301.
79. Phillips P. "I.V. Administration Sets with In-Line Filters" Revision Article Surgical Materials Testing Lab 1998.
80. Ball P. "Methods of Assessing Stability of Parenteral Nutrition Regimens" Clinical Pharmacy, University of Otago Dunedin, New Zealand Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2001; Vol 4(5): 345-9.
81. Harrison M, Healy T. "Intravenous Administration Sets. The Effect of Flushing and Filtration on Particulate Contamination" Br J Anaesth Vol 46; 59-65, 2003.
82. Martínez MJ "Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutriente Parenterales" Complejo Hospitalario San Millan-San Pedro, Logroño 2004.
83. United States Food & Drug Administration Safety Alert "Hazards of Precipitation Associated with Parenteral Nutrition" 2004.
84. Barnett M, et al. "Filtration of Lipid Containing Total Parenteral Nutrition (TPN) Admixtures". Clin Nutr. 2000; Vol 14: 49
85. Bethune K, Alwood M, Grainger C, Wormleighton C. "Use of Filters During the Preparation and Administration of Parenteral Nutrition: Position Paper and Guidelines prepared by a British Pharmaceutical Nutrition Group Working Party" Nutrition. 2010; Vol 17 (5); 403-8

ANEXOS

Anexo 1.

MATERIALES Y EQUIPOS

Materiales

- + Bolsas EVA150 mL, Fresenius Kabi
- + Filtros membrana de 0.45µm, Merck
- + Matraces de 500 mL, Pirex
- + Vaso de precipitación de 500 mL, Pirex
- + Equipo de filtración Millipore
- + Laminas portaobjetos
- + Laminillas cubre cámara
- + Placas Petri de vidrio
- + Pinza plana de metal
- + Jeringas estériles punta rosca 60 mL

Equipos

- + Bomba de Vacío MEDI PUMP Modelo FT1811.
- + Cabina Flujo Laminar Horizontal Telstar H100.
- + Microscopio óptico Olympus CX21.
- + Equipo de Filtración MILLIPORE

Reactivos

- + Alcohol isopropilico
- + Agua para inyección 1000 mL

Anexo 2.

Ficha de Observación

N° de muestras	Lote	Partículas		Tipo de nutrición	Volumen total mL	Operador
		≥10 µm	≥25 µm			
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						

Figura 3. Ficha de observación usada para la recolección de los datos obtenidos en el microscopio.

ANEXO 3.

Equipos utilizados en la central de elaboración de Medical Nutrición en el Laboratorio de la UPNW



Figura 4. Equipo de Filtración Millipore.



Figura 5. Filtro de membrana de 0.45 µm.



Figura 6. Equipo portátil para sistema vacío – Marca MEDI PUMP Modelo FT1811.

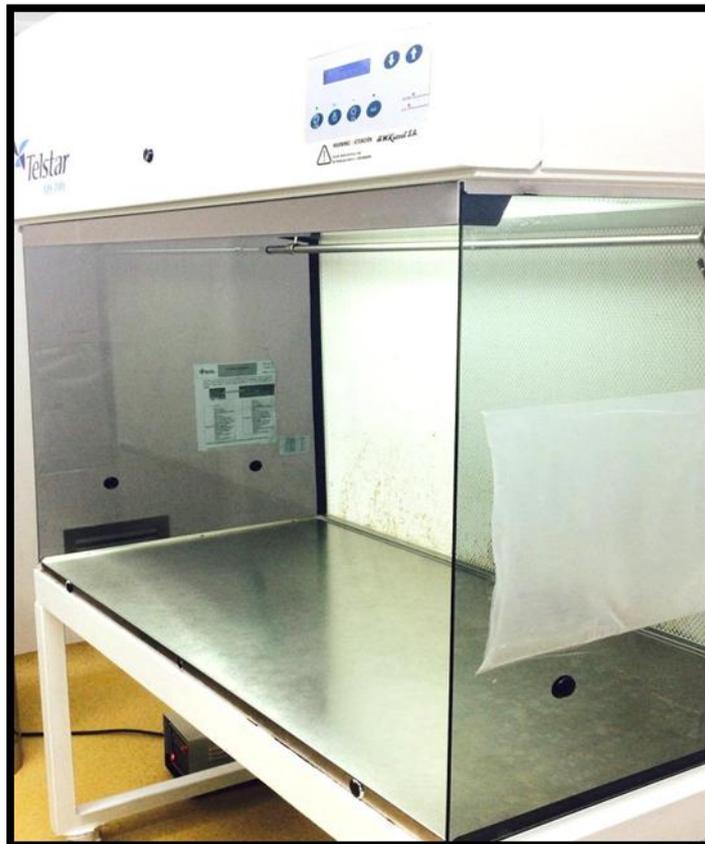


Figura 7. Cabina de Flujo Laminar Horizontal Telstar H100.



Figura 8. Estufa marca Memmert.



Figura 9. Microscópio óptico adaptado con ocular micrométrico – OlympusCX21.

ANEXO 4.

Procesamiento de las muestras en la central de elaboración de Medical Nutrición y en el Laboratorio de la UPNW



Figura 10. Ensamblaje del equipo de filtración Millipore.



Figura 11. Acondicionamiento de la muestra de nutrición parenteral sistema binario.



Figura 12. Colocación del filtro de membrana de $0.45\ \mu\text{m}$ al equipo millipore para la filtración.

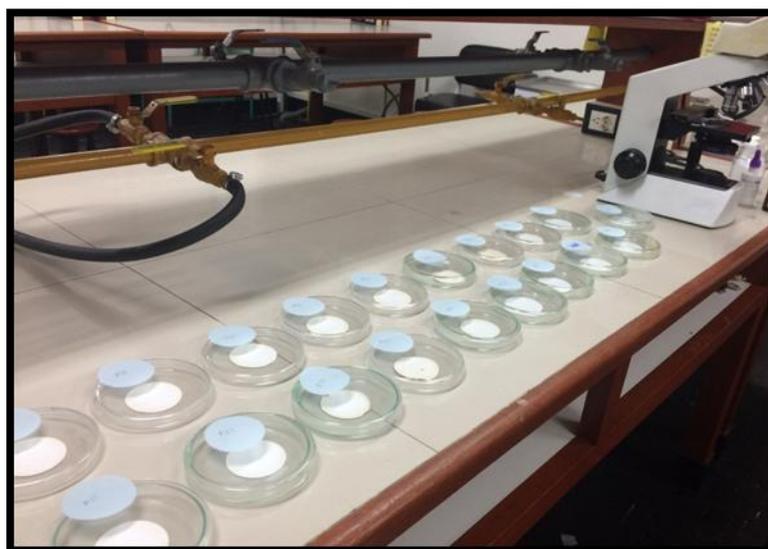


Figura 13. Filtros de membrana listos para la observación en el microscopio óptico.

ANEXO 5.

Observación de partículas extrañas en el microscopio óptico

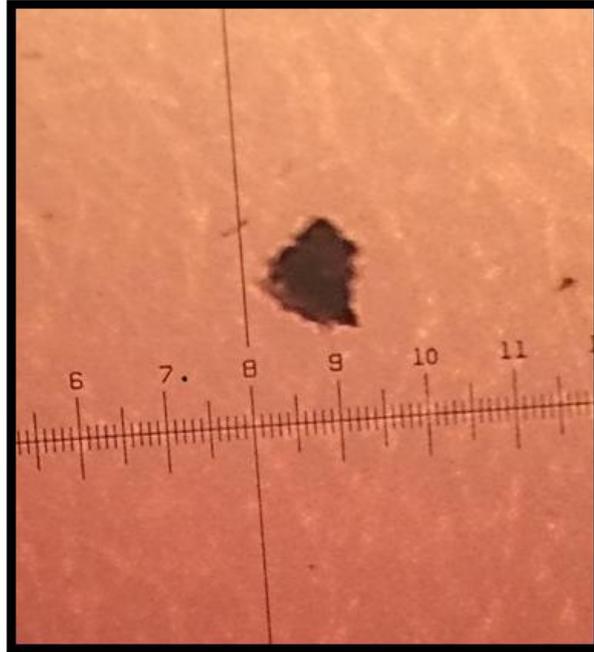


Figura 14. Observación de partícula de 10 μm con un acercamiento de 100x.

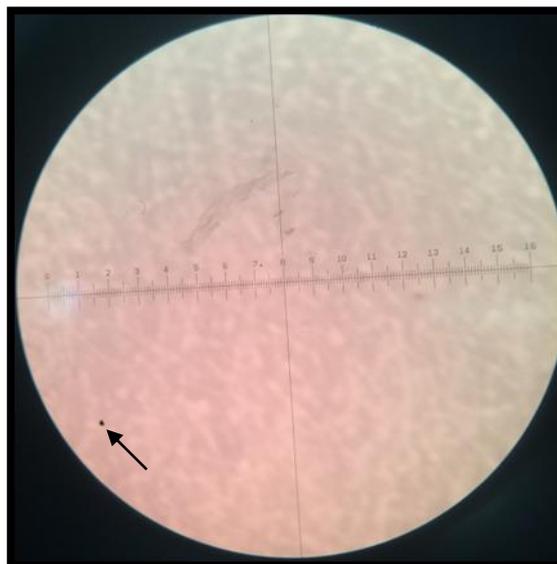


Figura 15. Observación de partícula con un acercamiento de 10x.

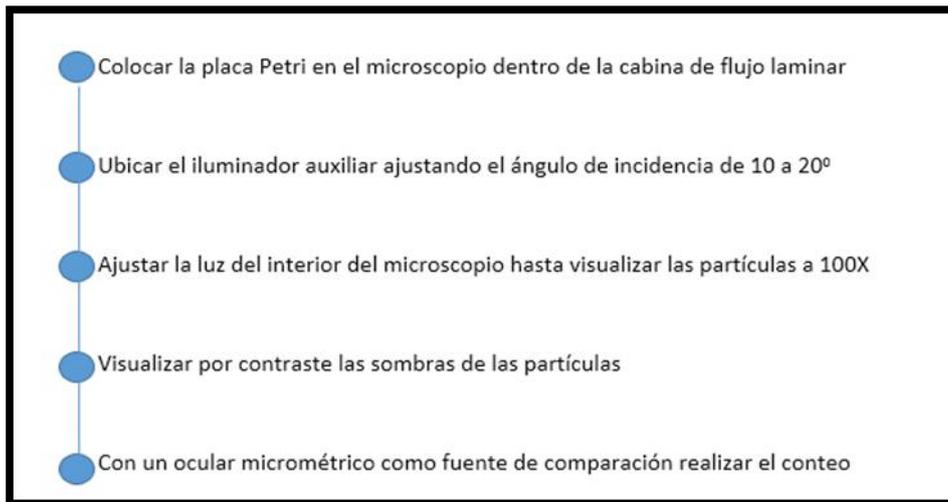


Figura 17. Observación al Microscopio (USP 39)