



Efecto *in vitro* de la adición de resinas de intercambio iónico sobre la biodisponibilidad de electrolitos en fórmulas de nutrición enteral artificial

E. Martí Bonmatia^a, F. Tomas Bondia^a, J. Milara^{a,b} y J. Cortijo^c

^aServicio de Farmacia Hospitalaria. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^bFundación de Investigación. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia-Instituto de salud Carlos III. Valencia. España.

^cFacultad de medicina. Departamento de farmacología. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Conocer la concentración iónica libre *in vitro* en tres fórmulas de nutrición enteral artificial estándar, tras la adición de resinas de intercambio iónico.

Método: Se seleccionaron tres tipos de NEA estándar: Osmolite HN[®], Nutrison Standard[®] e Issosource Standard[®]. Las resinas de intercambio iónico empleadas fueron: poliestireno sulfonato sódico y poliestireno sulfonato cálcico. En un vaso de precipitados se mezclaron 100 ml de la NEA con 1,5 g o 3 g de las resinas de intercambio iónico durante 48 h a 37 °C. Posteriormente se precipitaron las muestras y el sobrenadante obtenido se utilizó para determinar las concentraciones de los iones calcio, magnesio, sodio y potasio.

Resultados: La adición de poliestireno sulfonato sódico a las diferentes nutriciones enterales redujo las concentraciones de los iones potasio, calcio y magnesio en un 70,9, 78,2, y 77,6% en el caso de Osmolite HN[®], en un 72,3, 69,2 y 63,5% en el caso de Nutrison Standard[®], y en un 78,3, 80,5 y 74,5% en el caso de Issosource Standard[®]. Por el contrario la adición de poliestireno sulfonato cálcico redujo las concentraciones de potasio y magnesio en un 50,5 y un 55,5% en el caso de Osmolite HN[®], un 49,8 y un 43% en el caso de Nutrison Standard[®] y en un 42,6 y un 37,7% en el caso de Issosource Standard[®].

Conclusiones: La adición de resinas de intercambio iónico a distintas nutriciones enterales permite reducir el contenido iónico libre *in vitro* de éstas.

Palabras clave: Poliestireno sulfonato sódico. Poliestireno sulfonato cálcico. Nutrición enteral. Hiperpotasemia. Electrolitos.

Correspondencia: Javier Milara.

Fundación de Investigación. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia-Instituto de salud Carlos III.

Avda. Tres Cruces, n.º 2. 46014 Valencia. España.

Correo electrónico: xmilara@hotmail.com

Recibido: 8-5-2007 **Aceptado:** 20-12-2007

The *in vitro* effect of the addition of ion exchange resins on the bioavailability of electrolytes in artificial enteral feeding formulas

Objective: To determine *in vitro* free ion concentration in three standard artificial enteral feeding formulas following the addition of ion exchange resins.

Method: Three standard types of AEF were chosen: Osmolite HN[®], Nutrison Standard[®] and Isosource Standard[®]. The ion exchange resins used were: Sodium Polystyrene Sulfonate and Calcium Polystyrene Sulfonate. 100 ml of AEF were mixed in a beaker with 1.5 g or 3 g of ion exchange resins for 48 hours at 37°C. Subsequently, the samples were precipitated and the supernatant obtained was used for determining the concentrations of calcium, magnesium, sodium and potassium ions.

Results: The addition of Sodium Polystyrene Sulfonate to different types of enteral feeding formulas reduced the concentrations of potassium, calcium and magnesium ions by 70%, 78.2%, and 77.6% in the case of Osmolite HN[®]; by 72.3%, 69.2% and 63.5% in the case of Nutrison Standard[®], and by 78.3%, 80.5% and 74.5% in the case of Isosource Standard[®]. In contrast, the addition of Calcium Polystyrene Sulfonate reduced the concentration of potassium and magnesium by 50.5% and 55.5% in the case of Osmolite HN[®]; by 49.8% and 43% in the case of Nutrison Standard[®] and by 42.6% and 37.7% in the case of Isosource Standard[®].

Conclusions: The addition of ion exchange resins to different types of enteral feeding formulas, allows the *in vitro* free ion content of these to be reduced.

Key words: Sodium polystyrene sulfonate. Calcium polystyrene sulfonate. Enteral feeding. Hyperkalemia. Electrolytes.

INTRODUCCIÓN

La hiperpotasemia es un problema metabólico grave que ocurre como consecuencia de la incapacidad de excreción renal de potasio, así como por la deficiencia en la incorporación de potasio desde la circulación sanguínea al espacio intracelular. En las diferentes medidas que engloban el manejo de la hiperpotasemia se encuentran las destinadas a alcanzar y mantener concentraciones séricas normales de potasio (3,5 – 5,5 mEq/L), reduciendo bien el aporte de potasio en la dieta, forzando la excreción renal con diuréticos y/o la excreción gastrointestinal de potasio mediante el uso de resinas de intercambio iónico¹. En la actualidad existen comercializados en España dos tipos de resinas de intercambio iónico con indicaciones aprobadas para el tratamiento y profilaxis de la hiperpotasemia: el poliestireno sulfonato sódico (PSS), el cual es capaz de intercambiar por cada gramo de resina entre 2,81 y 3,45 mmol de potasio, y el poliestireno sulfonato cálcico (PSC), el cual es capaz de intercambiar por cada gramo de resina entre 1,3 y 2 mmol de potasio². Muchos de los pacientes que presentan hiperpotasemia en el ámbito hospitalario reciben alimentación enteral artificial (NEA) por sonda en sus diversas modalidades, lo que implica un aporte de potasio que varía en función de la NEA escogida y de la cantidad administrada, ya que en la actualidad no existe ninguna formulación de NEA que no incluya potasio en su composición. Diferentes autores han propuesto la utilidad de adicionar resinas de intercambio iónico a las distintas formulaciones de NEA con el propósito de reducir al máximo el aporte de potasio en aquellos pacientes con hiperpotasemia³⁻⁶. Sin embargo, la información disponible en las distintas publicaciones es escasa, y varía dependiendo de la formulación de NEA utilizada. En el presente estudio se ha evaluado *in vitro* la acción secuestrante de SPS y SPC sobre los cationes potasio, calcio, magnesio y sodio, en tres tipos de NEA estándar con el objetivo de conocer la concentración iónica libre y disponible *in vitro* de estos iones, para un mejor manejo tanto de la hiperpotasemia como de los diferentes desequilibrios electrolíticos que suelen acompañarla.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo estudiamos el movimiento de los electrolitos potasio, calcio, sodio y magnesio *in vitro* en tres tipos de NEA estándar de amplio uso: Osmolite HN® (Laboratorios Abbott), Nutrison Standard® (Laboratorios Nutricia) e Issosource Standard® (Laboratorios Novartis). Las resinas de intercambio iónico empleadas fueron: poliestireno sulfonato sódico (Resinsodio®, Laboratorios Rubio) y poliestireno sulfonato cálcico (Resincalcio®, Laboratorios Rubio) a las dosis de 15 g/l y 30 g/l.

La técnica analítica para la determinación de sodio y potasio fue la potenciometría indirecta, realizada mediante un analizador Olympus AU400. Las concentraciones de calcio se determinaron mediante espectrofotometría de absorción, con el analizador Olympus AU2700. La determinación de magnesio se realizó

mediante espectrofotometría de absorción utilizando el analizador Olympus AU5400.

La sensibilidad para los métodos analíticos fueron 0,344 mg/dl, 0,19 mg/dl, 0,5 mg/dl y 0,46 mg/dl para el Na²⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ respectivamente. La precisión de los métodos analíticos empleados fue de 0,78, 1,29, 0,9 y 0,5% para el Na²⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ respectivamente, calculados como coeficiente de variación para misma muestra analizada 10 veces a lo largo de 10 días.

Como variable principal de estudio se ha considerado la reducción significativa del contenido de iones potasio en las diferentes NEA al adicionar SPS o SPC, así como la superioridad de una u otra resina de intercambio iónico en la reducción de iones potasio.

Como variables secundarias se han considerado las alteraciones significativas de los iones calcio, magnesio y sodio.

Se han considerado como relevantes aquellas reducciones en el contenido de potasio de la NEA superiores al 50%.

En un vaso de precipitados se mezclaron 100 ml de cada una de las tres NEA correspondiente con 15 g/l o 30 g/l de las resinas de intercambio iónico. Se hicieron 12 grupos correspondientes a las tres NEA y a las 2 dosis de las dos resinas de intercambio iónico. A su vez se realizaron las determinaciones electrolíticas en un total de 5 muestras por grupo y por duplicado. La mezcla se mantuvo en agitación inicial durante quince minutos para su homogenización, prolongando el tiempo de contacto entre la resina correspondiente y la NEA durante 48 h a 37 °C^{4,6}. Posteriormente se adicionó 5 ml de ácido tricloroacético (20% a 4 °C) a cada una de las muestras precipitándolas mediante centrifugación a 5.000 r.p.m durante 10 min para realizar la separación de la fase acuosa, donde se encuentran los electrolitos, y la fase lipoproteínica que interfiere en la determinación de éstos⁷. La fase acuosa obtenida se utilizó para determinar las concentraciones de los iones calcio, magnesio, sodio y potasio. Los resultados se expresaron como media ± desviación estándar (mEq/l o mg/l), y como porcentaje del contenido inicial de cada uno de los iones estudiados. Se realizó un análisis estadístico de los datos mediante comparación de porcentajes de los iones entre la situación basal y la situación analizada por medio de test de Bonferroni t Student. El valor de p < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 8.0.

RESULTADOS

El efecto secuestrante de las resinas de intercambio iónico PSS y PSC sobre los cationes potasio, sodio, calcio y magnesio contenidos en las NEA Osmolite HN®, Nutrison Standard® e Issosource Standard® se detalla a continuación en las tablas 1 y 2.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se han seleccionado tres NEA de amplio uso en clínica, no sólo por los departamentos de nutrición hospi-

Tabla 1. Cambios en la concentración de electrolitos en: OsmoliteHN® Nutrison Standard® e Issosource Standard® tras la adición de PSS

Muestra (n = 5)	Concentración basal (mEq/l)	Concentración final (mEq/l)	Porcentaje de la concentración basal (%)	Concentración basal (mEq/l)	Concentración final (mEq/l)	Porcentaje de la concentración basal (%)
Contenido en sodio			Contenido en potasio (*p < 0,05)			
Osmolite HN®	38,3 ± 0,4		100	37,8 ± 0,1		100
Osmolite HN® + PSC 15 g/l		48,6 ± 50,03	126,9		11,0 ± 1,73	29,1*
Osmolite HN® + PSC 30 g/l		68 ± 6	177,5		9,8 ± 1,05	25,9*
Nutrison Std®	43,48 ± 0,06		100	38,6 ± 0,02		100
Nutrison Std® + PSC 15 g/l		70,88 ± 6,1	162,6		16,78 ± 1,67	43,8*
Nutrison Std® + PSC 30 g/l		78,21 ± 4,16	179,9		10,56 ± 0,3	27,5*
Issosource Std®	30,4 ± 0,29		100	34,5 ± 0,04		100
Issosource Std® + PSC 15 g/l		46,0 ± 9,13	151,3		11,5 ± 2,66	33,3*
Issosource Std® + PSC 30 g/l		65,3 ± 8,26	214,8		7,5 ± 1,47	21,7*
Contenido en calcio (*p < 0,05)			Contenido en magnesio (*p < 0,05)			
Osmolite HN®	68,2 ± 0,03		100	29 ± 0,03		100
Osmolite HN® + PSC 15 g/l		14,9 ± 0,95	21,9*		5,51 ± 0,5	27,6*
Osmolite HN® + PSC 30 g/l		14,82 ± 1,81	21,8*		4,48 ± 1,44	22,4*
Nutrison Std®	80 ± 0,7		100	23 ± 0,4		100
Nutrison Std® + PSC 15 g/l		44,8 ± 4,62	55,6*		11,15 ± 0,57	48,5*
Nutrison Std® + PSC 30 g/l		24,64 ± 2,4	30,8*		8,39 ± 0,42	36,5*
Issosource Std®	55 ± 0,05		100	22 ± 0,3		100
Issosource Std® + PSC 15 g/l		12,0 ± 1,9	21,8*		6,1 ± 0,41	27,7*
Issosource Std® + PSC 30 g/l		10,7 ± 2,02	19,5*		5,6 ± 0,75	25,5*

PSS: poliestireno sulfonato sódico.

talaria sino por la gran mayoría de los servicios hospitalarios, lo que fundamenta su utilización para dicho estudio.

La resina de PSS, a la concentración de 15 g/l, desarrolla un poder secuestrante aproximado del 65%, mientras que con la concentración de 30 g/l la capacidad secuestrante se sitúa en torno al 75%. Dicha capacidad se ejerce de forma similar sobre las tres fórmulas de NEA. El estudio de Hampton et al⁴ describe el

efecto secuestrante de 15 g/l y 30 g/l de PSS sobre la concentración de iones potasio contenidos en dos fórmulas de NEA (Deliver® 2.0 y Nutren® 1.0, Lab Clintec nutrition), situándose éste alrededor del 35-45%, con una acción similar sobre ambas formulaciones. En la comunicación de Del Hoyo et al⁶ la adición de 15 g/l y 30 g/l de PSS proporciona efectos comprendidos entre el 30 y el 37% de reducción en la concentración de potasio, encon-

Tabla 2. Cambios en la concentración de electrolitos en: OsmoliteHN[®], Nutrison Standard[®] e Issosource Standard[®] tras la adición de PSS.

Muestra (n = 5)	Concentración basal (mEq/l)	Concentración final (mEq/l)	Porcentaje de la concentración basal (%)	Concentración basal (mEq/l)	Concentración final (mEq/l)	Porcentaje de la concentración basal (%)
Contenido en sodio			Contenido en potasio (*p < 0,05)			
Osmolite HN [®]	38,3 ± 0,4		100	37,8 ± 0,1		100
Osmolite HN [®] + PSS 15 g/l		41,3 ± 2,3	107,8		24,3 ± 1,79	64,3*
Osmolite HN [®] + PSS 30 g/l		45,3 ± 5,03	118,3		18,7 ± 2,08	49,5*
Nutrison Std [®]	43,48 ± 0,06		100	38,6 ± 0,02		100
Nutrison Std [®] + PSS 15 g/l		46,6 ± 4,16	105,2		23,6 ± 0,61	61,2*
Nutrison Std [®] + PSS 30 g/l		42 ± 3,46	92,0		19,23 ± 1,3	50,2*
Issosource Std [®]	30,4 ± 0,29		100	34,5 ± 0,04		100
Issosource Std [®] + PSS 15 g/l		32 ± 4	105,3		24,5 ± 1,47	71,0*
Issosource Std [®] + PSS 30 g/l		37,3 ± 3	122,7		19,8 ± 0,53	57,4*
Contenido en calcio (*p < 0,05)			Contenido en magnesio (*p < 0,05)			
Osmolite HN [®]	68,20 ± 0,03		100	29 ± 0,03		100
Osmolite HN [®] + PSS 15 g/l		103,2 ± 5,1	143,3		9,86 ± 0,23	49,3*
Osmolite HN [®] + PSS 30 g/l		112,8 ± 10,46	156,7		8,89 ± 0,75	44,5*
Nutrison Std [®]	80 ± 0,7		100	23 ± 0,4		100
Nutrison Std [®] + PSS 15 g/l		143,84 ± 2,89	179,8*		15,06 ± 0,5	65,5*
Nutrison Std [®] + PSS 30 g/l		175,36 ± 15,5	219,2*		13,11 ± 0,4	57,0*
Issosource Std [®]	55 ± 0,05		100	22 ± 0,3		100
Issosource Std [®] + PSS 15 g/l		102,9 ± 5,1	187,1		14,3 ± 0,23	65,0*
Issosource Std [®] + PSS 30 g/l		151,6 ± 2,88	275,6		13,7 ± 0,23	62,3*

PSC: poliestireno sulfonato cálcico.

trando una potencia similar con dos fórmulas de NEA diseñadas para insuficiencia renal (Nepro[®] y Suplena[®], Lab. Abbot). Asimismo, Andrew et al³ encontraron una reducción del 25 y 36% en la concentración de iones potasio al adicionar 15 g/l y 30 g/l de PSS en la formulación de NEA Impact[®] 1.5 (Lab. Novartis). Es interesante resaltar que, tanto en el presente estudio como en los referidos trabajos, al duplicar la dosis de PSS se obtiene sólo

un aumento moderado del efecto respecto al que se obtiene con la dosis de 15 g/l. Ello fundamentaría la utilización preferencial de la dosificación más baja de PSS, para reducir así el riesgo de efectos adversos asociados a la administración de resinas iónicas⁸.

El PSS también ejerce un efecto secuestrante sobre el magnesio y calcio contenidos en las formulaciones de NEA, el cual es

en términos porcentuales semejante a las cifras mencionadas para el potasio. En el presente trabajo se ha utilizado una modificación del método de mezclado utilizado por Hampton et al⁴ con la variante de que se ha empleado una extracción con ácido tricloroacético para asegurar que los iones determinados son sólo los de la fase acuosa de la mezcla, es decir, únicamente los iones libres. Por otra parte, los métodos de mezclado utilizados por Del Hoyo et al⁶ y Rivard et al³ comprenden únicamente 24 h de contacto entre la NEA y las resinas de intercambio iónico. Estos hechos, junto a las distintas NEA analizadas, pueden explicar por qué en el presente trabajo se consigue un mayor porcentaje de reducción en la concentración iónica libre.

Otro aspecto que no debe ser desatendido es el aporte de sodio asociado a la administración de PSS. En nuestro estudio el aporte de sodio llega a suponer valores entre el 150 y el 215% de la cantidad aportada por la fórmula de NEA. Este aporte también ha sido mencionado en los anteriores estudios^{3,4,6}, y debe ser tenido en cuenta sobre todo en situaciones con alteraciones hepáticas o renales, donde la ingesta de sodio debe ser reducida.

En pacientes que no pueden tolerar una sobrecarga sódica, la resina de elección sería el PSC. El PSC muestra un efecto secuestrante sobre el potasio menor que el hallado para la PSS, justificado por la menor capacidad secuestrante de la molécula de PSC². Por el contrario, y como es de esperar, se produce un aumento en el aporte de calcio dada la naturaleza cálcica de esta resina, lo cual deberá ser tenido en cuenta sobre todo en situaciones como el síndrome de la leche alcalina y situaciones de fracaso renal con hipercalcemia. La adición de ambas resinas a las tres fórmulas de NEA no altera la estabilidad de éstas ni sus propiedades organolépticas al igual que en los estudios antes mencionados^{3,4,6}. Cabe resaltar que, en pacientes alimentados con sonda de nutrición enteral, la administración conjunta evita la adherencia de la resina a la pared de la sonda y reduce el riesgo de obstrucción. Sin embargo, el presente estudio tiene las li-

mitaciones propias de los estudio *in vitro*, es decir, nos informa de la concentración iónica libre para el conocimiento del aporte iónico nutricional exacto; sin embargo, desconocemos el efecto sobre el descenso de los niveles plasmáticos de potasio de aquellos pacientes con hiperpotasemia que reciben NEA. No obstante, el trabajo realizado por Hampton et al⁴ incluye un caso clínico en el que se muestra la normalización de la hiperpotasemia tras la adición de 15 g/l de PSS. Así pues, una vez conocidas las concentraciones iónicas libres de estas tres NEA tras la adición de PSS y PSC, podría aplicarse dichas formulaciones a pacientes con hiperkalemia que no toleren una alimentación normal. Queda pues dicho proyecto para futuros estudios.

Bibliografía

1. Hollander JC, Calvert JF. Hyperkalemia. Am Fam Physician. 2006; 73:283-90.
2. Sweetman SC, Blake PS, Mcglashan JM, Parsons AV, editores. Martindale, guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1.ª ed. Barcelona; 2002.
3. Rivard AL, Raup SM, Beilman GJ. Sodium polystyrene sulfonate used to reduce the potassium content of a high-protein enteral formula: a quantitative analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28:76-8.
4. Hampton L, Heizer W. Long-Term enteral nutrition: flexible management of hyperkalemia. Nutr Clin Pract. 1997;12:222-7.
5. Bunchman TE, Wood EG, Schenck MH, Weaver KA, Klein BL, Lynch RE. Pretreatment of formula with sodium polystyrene sulfonate to reduce dietary potassium intake. Pediatr Nephrol. 1991;5:29-32.
6. Del Hoyo Gil L, Carlos R, Gomis P, Valero M, Moreno JM, Albiñana S, et al. Modificación de la composición electrolítica de fórmulas de nutrición enteral especiales para pacientes con insuficiencia renal crónica. Farm Hosp. 1998;22:68.
7. Hara T, Tan Y, Huang L. In vivo gene delivery to the liver using reconstituted chylomicron remnants as a novel nonviral vector. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:14547-52.
8. Abraham SC, Bhagavan BS, Lee LA, Rashid A, Wu TT. Upper gastrointestinal tract injury in patients receiving kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) in sorbitol: clinical, endoscopic, and histopathologic findings. Am J Surg Pathol. 2001;637-44.