

ANTECEDENTES

Introducción a la Farmacoepidemiología

La Farmacoepidemiología es aquella rama de la Salud Pública dedicada a la aplicación de conocimientos, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos (sean éstos beneficiosos o perjudiciales) y los usos de los medicamentos en las poblaciones.¹ El enfoque farmacoepidemiológico es entendido entonces como una tecnología apropiada que estudia la utilización de las opciones terapéuticas y su impacto en los órdenes médico, económico y social, y hace posible la obtención de información útil y oportuna para la toma de decisiones clínicas y la gestión en el Sistema de Salud.²

El principal objetivo de la Farmacoepidemiología es entonces alcanzar un uso racional de los medicamentos que se comercializan en la red nacional de farmacias comunitarias y hospitalarias, ya que la conclusión de la fase III de un ensayo clínico para el desarrollo de un fármaco no permite conocer el perfil de reacciones adversas raras del mismo, las que solo aparecen tras un uso prolongado, o en pequeños subgrupos de la población-diana.² Además, se necesita identificar la persistencia o modificación del efecto primario del medicamento comercializado, así como la aparición de nuevos efectos. De tal forma que los estudios de post-comercialización permiten conocer la eficacia de un fármaco durante su uso prolongado, y las reacciones adversas menos frecuentes, o las que aparecen con el uso a largo plazo. La Farmacoepidemiología también brinda datos comparativos a largo plazo, las causas por las que algunos pacientes no responden al tratamiento, la sobre-dosificación, y la mala utilización y el abuso de fármacos.²⁻³

Es necesario también conocer las ventajas e inconvenientes del uso de los medicamentos mediante estudios que muestren en qué pacientes se utilizan y bajo qué condiciones, cómo se utilizan, por qué se utilizan, qué efectos tienen, qué factores condicionan esos efectos, y qué costo tienen en las condiciones habituales de la práctica clínica, de tal forma que los gerentes y administradores desarrollen intervenciones para resolver los problemas detectados.²⁻³

Sobre los estudios de utilización de medicamentos

Los estudios farmacoepidemiológicos pueden ser tanto experimentales (como sería un ensayo clínico fase IV), como observacionales (estudios de cohorte y de casos-controles), y descriptivos, que sería el caso de los estudios de utilización de medicamentos. A pesar de las posibles limitaciones de diseño que pudieran tener los estudios observacionales y descriptivos, no cabe duda de la importancia y necesidad de desarrollar los mismos en aras de lograr un uso adecuado de los medicamentos con el menor gasto de recursos para el sistema nacional de salud.

El uso de los medicamentos permite curar, o al menos estabilizar los síntomas y la progresión de, las enfermedades en las personas y con ello mejorar su calidad de vida. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, los medicamentos no siempre tienen la misma eficacia que sugieren los datos de los ensayos clínicos publicados, pueden causar reacciones adversas o

interacciones con otros medicamentos, o estar contraindicados en algunos enfermos.⁴ Por lo tanto, es necesario conocer en qué pacientes se utilizan los medicamentos y en qué indicaciones, cómo se usan, por qué se utilizan, qué efectos tienen, qué factores condicionan esos efectos, y qué costos tienen en las condiciones habituales de la práctica médica.⁴ Tal sería el caso de los estudios de utilización de medicamentos.

El concepto de un estudio de utilización de medicamentos (EUM)^{*} fue definido por la Organización Mundial de Salud (OMS) desde 1977 como aquel estudio dedicado al “mercado, distribución, prescripción y uso de medicamentos en la sociedad, con énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas de su utilización”.⁵ Por lo tanto, los EUM tendrían como meta principal facilitar el uso racional de medicamentos.

La investigación acerca del uso de los medicamentos y la Farmacoepidemiología se encuentran interrelacionadas, y proporcionan una visión de algunos aspectos de la utilización y la prescripción de los medicamentos,⁶ entre ellos el patrón de uso de los mismos (entendido como los perfiles y tendencias en la utilización de un medicamento, y los costos del tratamiento a lo largo del tiempo); la calidad del uso del medicamento, tal y como se compara con guías de prescripción, protocolos de tratamiento, formularios terapéuticos, o consensos relativos a las recomendaciones presupuestarias; o en relación a modificaciones de la dosis por variaciones interindividuales, interacciones, o contraindicaciones relativas; los determinantes del uso del medicamento, como el estudio de las variables sociodemográficas del enfermo, las características del prescriptor (como el área de especialización), o las características del fármaco (propiedades terapéuticas); y los resultados del uso, entre los que se contarían los beneficios observados, las reacciones adversas y las consecuencias económicas.

El objetivo primario de los EUM es entonces lograr una práctica terapéutica óptima mediante la disponibilidad de información sobre cómo se emplean los medicamentos como para permitir la toma de decisiones por parte del médico, las autoridades sanitarias y el propio paciente sobre el uso de un fármaco en particular. Específicamente, los EUM tienen como meta describir la utilización de los medicamentos, evaluar la calidad de la prescripción (tomando como referencia las mejores recomendaciones), identificar problemas en todos los pasos de la cadena del medicamento, e intervenir sobre estos. Es por eso que los EUM se consideran verdaderas auditorías terapéuticas al preguntarse qué se prescribe, con qué intención, con qué beneficios, con qué riesgos y a qué costos para la población.

Los que estudian la oferta de medicamentos se centran en variables como la comercialización, la publicidad, la distribución, y el papel de la industria farmacéutica y los distribuidores mayoristas. Por su parte, los que se dedican al estudio del acto de la prescripción analizan las consultas médicas y el médico (u otro profesional autorizado para prescribir). Los diseños sobre dispensación observan las ventas y las entregas, el dispensador y el expendedor de medicamentos. Por último, los estudios de consumo analizan la administración e consumo del medicamento, así como a la enfermera que lo administra y al propio paciente.⁷

Sobre los estudios de consumo de medicamentos

Los estudios de consumo de medicamentos describen las cantidades y los gastos de los medicamentos dispensados, comprados o financiados. Es por ello que estos estudios son útiles

* Referido en la literatura anglosajona como *Drug Utilization Research* (DUR).

como sistemas de alerta para detectar desviaciones de consumo, comparar zonas de salud, y aproximar la calidad del medicamento prescrito con datos agregados.

La cuantificación del consumo de medicamentos puede ser abordada desde enfoques diferentes que dependerían fundamentalmente de las aplicaciones del análisis que se realice. La cuantificación del consumo en valor económico es útil para tener una idea de la importancia real de los medicamentos en un sistema sanitario en un país determinado, sobre todo si se expresa como porcentaje sobre el gasto total en la atención sanitaria. Solo tendría como desventaja la variación del precio en tiempo y lugar, además de que no da idea sobre el número exacto de unidades vendidas del medicamento.

De acuerdo con la cuantificación del consumo de medicamentos según el valor económico, el costo de un medicamento está determinado por el precio y las cantidades que se consumen del mismo. Así, el costo de un medicamento se obtendría como $\text{Costo} = \text{Precio} \times \text{Unidades vendidas}^\dagger$. Para este análisis se puede emplear los costos de los medicamentos en unidades monetarias, el gasto farmacéutico *per cápita*, el porcentaje del gasto farmacéutico en relación con el gasto sanitario total, el precio promedio de la receta, y el consumo farmacéutico financiado por la seguridad social. Se alerta que los precios de los medicamentos pueden variar de un país a otro, e incluso dentro del mismo país a lo largo del tiempo.⁸

La cuantificación del consumo del medicamento en unidades vendidas proporciona una idea más aproximada del consumo del mismo, y sirve para conocer cuáles son las especialidades farmacéuticas más consumidas, pero no permiten establecer diferencias entre países o regiones geográficas debido a que el contenido ponderal de una misma especialidad varía de un país a otro, y en un mismo país a lo largo del tiempo.

La cuantificación del consumo de medicamentos según las unidades vendidas considera la unidad como el envase de una especialidad farmacéutica independiente de la cantidad y la dosis del fármaco, y emplea como las formas de análisis las unidades facturadas/persona/año y el porcentaje de unidades vendidas respecto del total.

La dosis diaria definida (DDD) y la clasificación ATC son otros desarrollos en los análisis del consumo de medicamentos. La aparición del concepto de la DDD supuso un importante avance en la determinación de la unidad técnica ideal para el establecimiento de datos comparativos entre medicamentos. El valor del concepto DDD procura corresponderse con la dosis media diaria de mantenimiento en adultos de un medicamento según su indicación principal, por una vía de administración determinada, y se expresa normalmente como gramos del principio activo del mismo.

Finalmente, en los estudios de consumo, los indicadores de medida pueden ser las cantidades dispensadas tales como el número de envases, las unidades de dosificación (tabletas, gotas, otras), las unidades de masa de la sustancia activa (miligramos, gramos, mililitros, otras), el número de prescripciones, o los costos de los medicamentos. No obstante, con estos indicadores puede ser difícil hacer comparaciones adecuadas, porque pueden variar según el medicamento considerado (e incluso para un mismo medicamento a lo largo del tiempo), y porque pueden variar notablemente de un país a otro.¹

El desarrollo de investigaciones para evaluar el consumo de los fármacos y cuantificar el uso racional de éstos según el método científico permitirá elaborar propuestas de intervención orientadas hacia la solución de los problemas detectados, y posibilitará a las autoridades sanitarias una correcta toma de decisiones sobre la administración de los recursos terapéuticos farmacológicos disponibles, así como el análisis de los beneficios, los efectos adversos y el costo

[†] Este modelo será el empleado para el cálculo de los costos de la nutrición parenteral en la Neonatología.

económico. Estas investigaciones aportarán información descriptiva suficiente de la realidad que haga posible una valoración cualitativa/cuantitativa de la realidad, para priorizar así las áreas de intervención de las estrategias sanitarias que se deben plantear como respuesta.¹

El análisis crítico de la literatura publicada sobre los temas considerados, y su adecuación al contexto latinoamericano, plantean que las investigaciones centradas en el consumo de medicamentos buscan aportar información sobre aspectos como los resultados y las consecuencias del consumo de medicamentos, y pueden ser centrados en la enfermedad, el grupo farmacológico o grupo poblacional; a la vez que consideran la satisfacción de la población con los medicamentos consumidos, la percepción en cuanto a los posibles efectos nocivos de los medicamentos, y la relación entre el uso de los servicios de salud y el consumo de medicamentos.⁹ No obstante, en el transcurso de los últimos años el interés en el consumo de los medicamentos se ha desplazado desde la caracterización del consumo hacia la calidad de la prescripción y sus determinantes.¹⁰

Sobre la Nutrición parenteral

La nutrición parenteral (NP) consiste en la administración al enfermo de soluciones de nutrientes por vía venosa a través de catéteres dedicados a fin de cubrir las necesidades energéticas y mantener un estado nutricional adecuado, cuando la vía enteral es inadecuada, insuficiente, o está contraindicada.¹¹⁻¹² La Tabla 1 muestra algunas de las indicaciones para el uso de la NP.

La idea de administrar nutrientes por vía intravenosa ha interesado a los científicos por más de un siglo. Durante la Primera Guerra Mundial fue frecuente la administración intravenosa de glucosa y solución salina, pero debido a las frecuentes reacciones pirogénicas que se producían, este método no fue ampliamente aceptado sino hasta 1923. En 1949 Rhoads desarrolló las técnicas de administración de hidrolizados de proteínas y glucosa hipertónica acompañados de otros nutrientes durante tiempos prolongados.¹³ Pero no es hasta 1969 en que Dudrick y sus colaboradores demostraron los beneficios de la nutrición parenteral total (NPT) en más de 300 pacientes de todas las edades aquejados de diferentes enfermedades.¹⁴⁻¹⁷ Así, se le abrieron las puertas a una nueva técnica de provisión de nutrientes a los niños seriamente enfermos.¹⁸

Sobre la composición de las mezclas de nutrición parenteral

Las demoras en el inicio de la provisión de cuidados nutricionales a un recién nacido que así lo necesite lo expone innecesariamente a una situación de urgencia metabólica que altera profundamente los mecanismos de regulación homeostática del medio interno, con los consiguientes efectos deletéreos a corto y largo plazo sobre el estado nutricional.

La composición química de la mezcla NP debe cubrir las necesidades nutrimentales individuales de cada paciente teniendo en cuenta su estado clínico y metabólico. Es importante valorar el volumen total a administrar (en particular en el prematuro de muy bajo peso) y la osmolaridad resultante a la hora de diseñar la orden NP.

La orden NP que se prescriba debe aportar energía, nitrógeno, vitaminas, minerales, oligoelementos e incluso elementos traza. Los requerimientos de energía se pueden satisfacer mediante el aporte de glúcidos y lípidos. Los glúcidos deberían ser la principal fuente de energía de la orden NP, y representar entre el 55 – 65% del contenido energético de la orden. Los

glúcidos se administran como soluciones de Dextrosa en concentraciones que recorren desde el 2.5% hasta el 70.0%.

La osmolaridad de las soluciones de Dextrosa empleadas con fines de NP suele ser variable y dependiente de la concentración de glucosa. Un estimado de la osmolaridad de la solución de Dextrosa escogida para la composición de la orden NP se obtiene de la ecuación: Osmolaridad (mOsm.L^{-1}) = $[\text{Glucosa}]$, g.100 mL^{-1} x 55.

Las emulsiones de lípidos proporcionan, además de energía metabólicamente utilizable, ácidos grasos esenciales. Los lípidos representarían entre el 30.0 – 40.0% del aporte energético de la orden NP. Las soluciones de lípidos disponibles son de baja osmolaridad (entre 280 – 340 mOsm.L^{-1}), lo que las hace particularmente útiles para infusión por vía periférica; y pueden encontrarse indistintamente en concentraciones al 10%, al 20% y al 30%.

Las proteínas constituyen la fuente de nitrógeno de la orden NP. Las soluciones existentes de proteínas aportan también aminoácidos esenciales que son necesarios para el mantenimiento de la integridad de los tejidos. Las proteínas pueden representar entre el 8 – 15% de los requerimientos diarios de energía, pero las cantidades a incluir en la orden NP suelen variar según las características y necesidades metabólicas de cada tipo de paciente, sea éste un recién nacido, un lactante, un niño, o un adolescente. Se han desarrollado soluciones aminoácidas para la administración en recién nacidos prematuros que requieren mayores cantidades diarias de aminoácidos esenciales como cisteína, taurina y tirosina, a fin de preservar | favorecer el adecuado crecimiento global y cerebral.

La correcta utilización de los macronutrientes que se administren con la orden NP dependerá de la presencia de vitaminas. La inclusión de vitaminas en la orden NP se adaptará al sexo, la edad, los requerimientos, y la situación clínico-metabólica del niño. Las vitaminas para inclusión en la orden NP vienen como preparados que reúnen todas las de naturaleza lipo- e hidro-solubles, excepción hecha de la vitamina K que se debe administrar por separado.

La orden NP también debe aportar minerales indispensables para la homeostasis como sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio según las necesidades del enfermo. Los minerales son importantes en el metabolismo celular, la neuroconducción, la actividad eléctrica y la formación ósea. Las cantidades totales de calcio y fósforo en la orden NP están limitadas por la solubilidad y el riesgo de precipitación. Por este motivo, y para asegurar la estabilidad de la orden NP, en ocasiones parte de la dosis total del calcio se administrará por separado.

Otros minerales son requeridos por el organismo en cantidades minúsculas. Muchos de estos oligoelementos forman parte de enzimas reguladoras de importantes rutas metabólicas o involucradas en los sistemas de protección antioxidantes y de remoción de especies reactivas de oxígeno. La adición de hierro a la orden NP resulta controvertida para la mayoría de autores.¹⁹⁻²⁰

Los elementos componentes de la orden NP deben vehicularse en agua. El volumen de agua de la orden NP dependerá de las necesidades diarias de mantenimiento y la reposición de las pérdidas ocurridas.

De acuerdo a la composición química y nutricional de la orden, se describen dos tipos de NP. La Nutrición Parenteral Total (NPT) se refiere a aquella orden que contempla la administración de todos los nutrientes en las cantidades requeridas para satisfacer las necesidades diarias del enfermo.²¹ Por el contrario, la Nutrición Parenteral Parcial (NPP) puede prever la ausencia de uno o más de los nutrientes, o la presencia de los mismos en cantidades insuficientes.²²

Tabla 1. Indicaciones para el uso de la Nutrición parenteral. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

<i>Afecciones digestivas</i>	<i>Afecciones extradigestivas</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades neonatales (congénitas/ adquiridas): Íleo meconial, atresia intestinal, gastroquisis, onfalocele, enfermedad de Hirschprung complicada, hernia diafragmática, pseudoobstrucción intestinal, enterocolitis necrotizante. • Grandes dramas quirúrgicos neonatales: Resecciones intestinales, peritonitis, mala rotación, vólvulo intestinal • Trasplante intestinal • Estados de mala absorción intestinal • Síndrome del intestino corto • Diarrea grave prolongada • Formas graves de la enfermedad inflamatoria intestinal • Fístulas digestivas • Linfangiectasia intestinal, algunas inmunodeficiencias, • Enteritis post-radiación • Otros cuadros digestivos: Pancreatitis aguda grave, vómitos irreversibles, ascitis quilosa, quilotórax 	<ul style="list-style-type: none"> • Estados hipercatabólicos: Sepsis, politraumatismos, quemados, neoplasias, trasplantes, caquexia cardíaca • Fallo visceral: Insuficiencia hepática o renal aguda • Recién nacidos pretérmino de muy bajo peso

Fuente: Referencias [11]-[12].

De las particularidades de la elaboración y preparación de la Nutrición parenteral

Las mezclas NP se preparan exclusivamente a partir de productos estériles provistos como formas farmacéuticas terminadas por un personal capacitado, y utilizando materiales estériles y descartables. El Servicio hospitalario de Farmacia es el único capacitado dentro de la institución para la composición aséptica de la orden NP destinada al neonato y el niño, en virtud de su posición como depositario y emisor de las “Buenas Prácticas de Producción Farmacéuticas”.²³⁻²⁴ La preparación de la orden NP debe realizarse siempre con técnicas de trabajo que garanticen el mantenimiento de la esterilidad de la mezcla final. Durante el proceso de preparación de la orden NP el farmacéutico debe tener en cuenta la validación farmacéutica y los registros de la prescripción médica, la composición química de la mezcla parenteral, y el tipo de nutrición indicada.²⁵

Otras razones terapéuticas, técnicas y económicas justifican la labor del farmacéutico en la preparación de las órdenes NP dentro de un centro de mezclas.²⁶ Terapéuticamente, la preparación centralizada de la orden NP en un centro de mezclas permite un conocimiento más extenso del uso de los medicamentos, un incremento de la efectividad, y el establecimiento de, y la adherencia a, protocolos. Técnicamente, mediante la preparación centralizada de la orden NP se asegura la asepsia estricta en la elaboración de la orden NP, la sistematización en la preparación de la orden NP (mediante la homogenización de la dosis y la dilución correctas), y

eleva el nivel técnico de la administración de medicamentos. Económicamente, la operación de un centro de mezclas parenterales posibilita contar con un *stock* de medicamentos que se corresponde con las necesidades reales, permite la reutilización de mezclas endovenosas no administradas, disminuye el gasto en medicamentos y material desechable, y mejora la utilización y distribución del personal según su especialidad.

La preparación de las bolsas de NP debe hacerse en una sala limpia y con control del número de partículas suspendidas en el aire de acuerdo a un sistema de clasificación especificado. El control de las partículas suspendidas debe extenderse para la monitorización de los microorganismos presentes en el aire y las superficies de contacto con la mezcla NP y sus ingredientes, a los efectos de no exceder los niveles permisibles, y prevenir así la contaminación de las fórmulas parenterales extemporáneas que serán preparadas y manipuladas.

El centro de mezclas parenterales debe ofrecer un área de preparación, un pasillo de descontaminación del exterior, vestuarios, sala de limpieza y desinfección de productos e insumos, depósitos, y área de dispensación; todo ello junto con la oficina del farmacéutico para el trabajo administrativo. Todas estas salas deberán estar revestidas con material lavable y resistente a la acción de detergentes y desinfectantes químicos que se emplean en la limpieza de las superficies. Las esquinas de los ambientes deben ser redondeadas para facilitar la limpieza y prevenir la acumulación de polvo y partículas. Las tabuladoras e instalaciones de agua potable deben estar embutidas en la pared del ambiente, y construidas de un material adecuado y resistente para evitar filtraciones y facilitar las inspecciones periódicas.

El área de preparación debe contar con un sistema de aire acondicionado filtrado a través de filtros HEPA que aseguren una eficiencia del 99.97%, y ofrecer presión positiva en forma de cascada, una temperatura en la cercanía de los 20°C y una humedad del 40 %. En todo momento se deben evitar corrientes y movimientos que rompan la homogeneidad del aire filtrado.

La preparación de la orden NP puede realizarse de dos formas. La preparación individualizada hace posible satisfacer las necesidades de cada uno de los nutrientes según el sexo, la edad, el estado nutricional, el estado fisiopatológico y la tolerancia del niño. Esta práctica conlleva la indicación diaria de la cantidad de cada uno de los componentes de la bolsa de NP, junto con los cálculos necesarios para la elaboración y la preparación propiamente dicha. Las principales ventajas de una NP individualizada consisten en una mayor flexibilidad en la prescripción y un ajuste exacto para el mejor seguimiento bioquímico y metabólico. Por su parte, la preparación estandarizada (léase también normalizada) de la orden NP consiste en una formulación parenteral que se ha diseñado específicamente para cubrir las necesidades nutricionales diarias de un determinado grupo de pacientes con características clínicas y metabólicas muy similares entre sí.

La estandarización de los procedimientos para la elaboración de la orden NP es un objetivo deseable en la práctica médica actual. Para lograrla, es necesario un rango amplio de soluciones NP que se ajusten a los diferentes requerimientos de nutrientes y volúmenes de los pacientes. Sin embargo, si ello no pudiera alcanzarse, se recurrirá a la nutrición individualizada. El uso de una u otra forma de preparación de la orden NP difiere entre los países. En los Estados Unidos y Canadá predomina el uso de las soluciones estandarizadas,²⁷ mientras que en España, Argentina y Chile la orden NP se prescribe tradicionalmente de forma individualizada.²⁸

En la Neonatología existe una experiencia limitada en el uso de las soluciones NP estandarizadas. Es probable que estas preparaciones pudieran no llenar los requerimientos nutrimentales diarias de cada neonato, e incluso ser potencialmente deletéreas. Es por ello que los métodos individualizados de preparación de órdenes NP son los que se utilizan con mayor frecuencia en el paciente con menos de 28 días de nacido.

Las NP estándar no se adecuan a todos los recién nacidos que potencialmente podría beneficiarse de esta modalidad terapéutica porque las necesidades nutricionales son diferentes en cada caso. Los pacientes que necesitan altas dosis de electrolitos, o una restricción de líquidos, se beneficiarán de las prescripciones NP individualizadas.

El amplio abanico de situaciones fisiopatológicas diferentes que se presenta en este grupo etario condiciona el uso de las formas de preparación individualizada de la NP, razón también que justificaría la gran variabilidad observada en la composición química de la NP, dados los diferentes requerimientos nutricionales en las distintas etapas de la infancia, las distintas enfermedades y las diferentes situaciones clínicas.

Los procedimientos de validación farmacéutica y de los registros clínicos implican la comprobación rigurosa, por parte del farmacéutico, de los datos que aparecen en la orden de prescripción médica, a los fines de la seguridad del paciente. Cualquier discordancia debe ser resuelta sin demora con el médico prescriptor.²⁹

La información que forma parte del proceso de validación clínica está referida al paciente, y comprende los datos demográficos, clínicos (incluidos el diagnóstico principal y las comorbilidades), antropométricos y bioquímicos; junto con los requerimientos diarios de cada nutriente. El procedimiento de validación incluye también la comprobación de la estabilidad y la compatibilidad físico-química de la mezcla NP una vez compuesta. Los resultados de la validación farmacéutica deben quedar asentados en la hoja diaria de trabajo y los rótulos que se confeccionen. La hoja de trabajo debe ser refrendada por el farmacéutico. Dado que la hoja diaria de trabajo es el documento que registra la preparación de la mezcla NP, e identifica al paciente receptor de la misma, se recomienda su archivo y conservación por 2 (dos) años.

Sobre las indicaciones y uso de la Nutrición parenteral en los neonatos

Con el término “neonato” se nombran a los recién nacidos hasta los 28 días de vida. Éstos, a su vez, se clasifican de acuerdo al peso al nacer, la edad gestacional y el estado corriente de crecimiento y de desarrollo.³⁰⁻³¹ La Tabla 2 muestra las categorías comprendidas dentro de estos sistemas de clasificación. Estas clasificaciones ayudan al clínico en la predicción del curso clínico y los posibles resultados a esperar, así como en el pronóstico y la conducta terapéutica, como sería el caso de la definición de la composición de la orden NP.

El neonato es un organismo singular en el que el medio interno puede cambiar abrupta- y drásticamente en poco tiempo. Por consiguiente, se hace muy difícil prever condiciones “estandarizadas” de estrés metabólico como para construir soluciones “premezcladas” de nutrientes. Es obligatorio entonces examinar diariamente el RN, y reevaluar continuamente el estado de satisfacción y utilización de los nutrientes aportados con la orden NP.

La NP no está indicada en aquellos neonatos con una función gastrointestinal adecuada y/o que pueden recibir un esquema de nutrición enteral (NE) por vía oral, o en su defecto, mediante una sonda nasointestinal o una ostomía.³²⁻³⁶ La NP tampoco estaría indicada en aquellos neonatos que solo la recibirían durante tres días (o menos). Un neonato cuya muerte es inminente debido a la evolución de la enfermedad de base no debería considerarse para recibir NP. Asimismo, no se administrarán mezclas NP en volúmenes inferiores a los 50 mL/Kg/día debido a riesgos de hiperosmolaridad, pobres aportes nutricionales, y los elevados costos de preparación.

Tabla 2. Sistemas de clasificación del estado de salud del neonato.

Categoría	Estratos y descripciones
Peso al nacer	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bajo peso al nacer</i>: Peso corporal < 2,500 gramos. El bajo peso al nacer puede deberse a la prematuridad y/o el tamaño pequeño para la edad gestacional • <i>Peso muy bajo al nacer</i>: Peso corporal < 1,500 gramos • <i>Peso extremadamente bajo al nacer</i>: Peso corporal < 1,000 gramos
Edad gestacional	<ul style="list-style-type: none"> • <i>A término</i>: Nacidos entre los 37 – 42 semanas de gestación • <i>Pretérminos</i>: Nacidos entre los 28 – 37 semanas de gestación • <i>Prematuros</i>: Nacidos antes de las 28 semanas de gestación
Estado corriente de crecimiento y desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Recién nacidos pequeños para la edad gestacional</i>: Aquellos con una longitud supina menor del percentil 10 de las tablas de referencias para el sexo y la edad gestacional. Suelen tener el peso corporal preservado para la edad gestacional • <i>Recién nacidos con retraso (léase también restricción) del crecimiento intrauterino</i>: Recién nacidos a término cuya longitud supina no supera el percentil 10 para el sexo y la edad gestacional y/o en los que el peso corporal es menor del percentil 10 de las tablas de referencia

La NP estaría formalmente indicada como parte del tratamiento integral del neonato en las anomalías congénitas | adquiridas del tracto gastrointestinal, la enfermedad cardiorrespiratoria (como la apnea recurrente y la insuficiencia ventilatoria dependiente de asistencia ventilatoria), las cardiopatías congénitas, la enfermedad por membrana hialina, los estados hipermetabólicos, los estados preoperatorios de cirugía mayor electiva concomitante con desnutrición o que requiere reposo intestinal previo, los estados postoperatorios en los que concurre imposibilidad de uso de la vía oral | enteral durante 3 (o más) días, sepsis, trauma, o asfixia perinatal.³²⁻³⁶

La NP estaría también indicada en los neonatos con alto riesgo nutricional, bajo peso al nacer ($\leq 2,500$ gramos) y/o retraso del crecimiento intrauterino en los que la NE no permite cubrir los requerimientos nutrimentales basales como para mantener un balance nitrogenado positivo, esto es: *Energía*: $> 60 \text{ Kcal.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$; y *Proteínas*: Hasta $2.5 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$.³²⁻³⁶

Para racionalizar el uso de la NP ésta debe ser solicitada incluyendo en la orden correspondiente los datos de identificación del paciente y justificando la indicación, según la valoración del profesional encargado, sea éste un neonatólogo, un pediatra o un cirujano pediatra. La prescripción de la orden NP debe incluir los requerimientos nutrimentales diarios ajustados según la evaluación médica y nutricional, la vía de administración de la orden NP (Periférica | Central), el volumen de líquidos a aportar (como $\text{mililitros.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$), y el contenido de electrolitos.

Sobre los requerimientos proteicos del neonato

Entre los efectos beneficiosos del aporte proteico al neonato se encuentran la prevención del catabolismo, la promoción del anabolismo, y el aumento en la secreción de inmunoglobulinas que favorece el crecimiento tisular.³⁷⁻⁴⁰

El cálculo de los requerimientos de proteínas en el neonato que se suministran en forma de soluciones de aminoácidos debe realizarse siempre en primer lugar cuando se formula una orden NP, por cuanto son esenciales para el mantenimiento de la masa corporal magra. Las proteínas deben representar entre el 12 – 16% del aporte energético diario. Se debe evitar el balance nitrogenado negativo. En el neonato la utilización de los aminoácidos infundidos con la orden NP es segura desde el primer día, y un aporte mínimo de $1.5 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ puede prevenir un balance nitrogenado negativo.³⁷⁻⁴⁰ En condiciones clínico-metabólicas estables se puede iniciar la infusión de aminoácidos con $2.5 - 3.0 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$. Se logra retención proteica significativa con aportes diarios de hasta $4 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ de proteínas.

Por el contrario, las cantidades prescritas de proteínas pueden ir desde $0.5 - 1.0 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ hasta $3.8 - 4.2 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ en neonatos con menos de 30 semanas de edad gestacional, y de $3.6 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ en aquellos mayores de 30 semanas. En todo caso se debe guardar la relación *Energía-No-Proteica:Nitrógeno* adecuada para la edad y la situación clínico-metabólica. De modo general, se recomiendan 150 Kcal por cada gramo de nitrógeno proteico que se deposite en los tejidos magros. Los prematuros extremos utilizan las proteínas como sustrato energético, y ello obligaría a replantearse la relación *Energía-No-Proteica:Nitrógeno*.⁴¹⁻⁴³

Sobre los requerimientos de glúcidos del neonato

La glucosa es el principal sustrato energético para el funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso central. La tasa máxima de metabolización de la glucosa es de (aproximadamente) $12 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$. Aportes mayores de glucosa pueden favorecer la formación de tejido adiposo.⁴⁰⁻⁴¹

La glucosa es responsable, en gran parte, de la osmolaridad de la orden NP. El aporte de glúcidos no debe exceder el 60 – 75% de la energía no proteica (o lo que es lo mismo: el 50% del contenido energético total de la orden NP). El ritmo de infusión de las soluciones de Dextrosa debe ser progresivo, y atenuado a la edad del neonato, a fin de evitar la hiperglucemia y la diuresis osmótica. En pacientes críticos, por el contrario, el ritmo de infusión de las soluciones parenterales de glucosa tendría que limitarse a $5 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$.

Sobre los requerimientos de lípidos del neonato

Los lípidos parenterales constituyen una fuente densa de energía nutricional, y su incorporación a la orden NP puede mejorar el balance de nitrógeno.⁴⁴⁻⁴⁶ La presencia de los lípidos en la orden NP debe constituir el 25 – 40% de la energía no proteica que se aporte. No obstante, la máxima oxidación de los lípidos ocurre cuando suministran el 40% de la energía no proteica estimada para neonato, y hasta el 50% cuando se trata de otros lactantes.

Los aportes máximos diarios de lípidos parenterales recomendados en la NP son de 3 – 4 g/Kg/día (lo que equivale a $0.13 - 0.17 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{hora}^{-1}$) en los recién nacidos pretérmino. Las emulsiones de lípidos pueden infundirse desde el propio primer día de vida del neonato, a dosis iniciales de $1 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$. Estas cantidades se pueden incrementar a razón de $1 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ hasta alcanzar los $3 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$.

Los lípidos parenterales son efectivamente tolerados cuando se infunden como parte de la orden NP, pero en caso de aprehensión por parte del equipo básico de trabajo, se pueden infundir separadamente del resto de la orden NP.⁴⁷ No obstante, los prematuros con un peso < 1,000

gramos puede que no toleren la infusión de las emulsiones lipídicas, y estar en riesgo de hiperlipidemias, disfunción pulmonar, daño hepático y trastornos de la coagulación. Por ello, la ASPEN (siglas que identifican a la Sociedad Norteamericana de Nutrición Parenteral y Enteral) recomienda discontinuar la infusión de lípidos parenterales si los triglicéridos séricos superan los 2 mmol.L^{-1} , para después reiniciarla a dosis de entre $0.5 - 1.0 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$.⁴⁸⁻⁴⁹ Por su parte, la ESPGHAN (referida a la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica) recomienda reducir la dosis de infusión de lípidos parenterales si los triglicéridos séricos son mayores que 2.5 mmol.L^{-1} .⁵⁰

Sobre los estudios de los costos en salud

Muchos investigadores recomiendan cada vez más el uso de criterios económicos a la hora de estudiar el empleo que se hace de las tecnologías sanitarias.⁵¹⁻⁵² El costo es un indicador que resume en términos monetarios el resultado de la utilización de los recursos humanos, materiales y financieros en el desarrollo de una actividad económica y se estiman multiplicando las cantidades de recursos utilizados por el costo unitario de estos recursos a precios constantes.⁵²⁻⁵³

Los programas sanitarios, o simplemente la administración de un medicamento, suponen una duración de varios años, con lo que el costo de estos se prolonga en el tiempo. Debido a la pérdida de capacidad adquisitiva del dinero con el paso del tiempo, se hace la valoración siempre con arreglo a una fecha determinada. La merma de la capacidad adquisitiva viene dada por dos factores, a saber: la tasa de inflación, que hace que el dinero se devalúe mientras que los precios suben; y el costo del capital, que hace que el dinero que se está invirtiendo en un programa de salud no se esté invirtiendo en otro sitio y esté, por consiguiente, perdiendo rentabilidad.⁵⁴⁻⁵⁵

Aunque la definición de “costo” es aparentemente sencilla, se plantean varias dificultades a la hora de integrar este concepto dentro de una plataforma de evaluación económica. Con el objetivo de resolverlas, habitualmente se proponen tres pasos sucesivos para determinar los costes de las intervenciones: la identificación, la cuantificación, y la valoración.

La etapa de identificación consiste en listar los recursos que probablemente se empleen en una intervención farmacológica tan explícitamente como sea posible, de forma tal que se puedan tomar decisiones sobre la estructura del estudio de costos. Esta decisión dependerá siempre de la perspectiva del estudio de costos.

La cuantificación se refiere a la identificación del cambio ocurrido en los recursos incluidos en el estudio de costos. Típicamente se corresponderán con cantidades entradas o salidas de trabajo, como los días de cama, el tiempo de quirófano, las prescripciones, pero se pueden extender al tiempo de los pacientes o los cuidadores.

Por último, la valoración de los recursos empleados en la intervención farmacéutica es posible si existen los precios y si se pueden asumir para reflejar los costos. Entonces, los precios podrían ser multiplicados por las unidades relevantes de uso de los servicios (como los días de hospitalización por coste diario, por ejemplo) para obtener los costos totales.

En un estudio de costos deberán incluirse todos los costos que se consideren relevantes, de acuerdo a la perspectiva empleada.⁵⁶ La perspectiva es aquel punto de vista desde el cual se realiza la evaluación económica, y trata de recoger especialmente todos los costos al igual que los beneficios que han de ser tenidos en cuenta desde el posicionamiento adoptado. Los posibles puntos de vista a emplear en un estudio de costos podrían ser el de la sociedad, el del Ministerio de Salud, el del centro hospitalario, el de la institución financiadora, o el del propio paciente.

Siempre que sea posible se debe aplicar el punto de vista de la sociedad, ya que es el más amplio y relevante.

Para identificar los costos, además de la perspectiva de la evaluación económica, es importante también tener en cuenta el horizonte temporal, o por la misma razón, el período durante el cual éstos se evalúan. Es importante que la extensión del horizonte temporal permita la inclusión de los principales efectos económicos y sanitarios de la intervención farmacéutica. En parte, el horizonte temporal se determina por la naturaleza del problema clínico en estudio, por su perspectiva, y por el período de interés para el agente que promueve la evaluación económica.

Los costos a incluir en una evaluación económica pueden clasificarse de acuerdo a dos ejes: los costos directos e indirectos; y los costos tangibles e intangibles. Pero de acuerdo a la perspectiva sanitaria, los costos también se pueden clasificar en sanitarios y no sanitarios.⁵⁷

Los costos directos son aquellos claramente relacionados con la enfermedad, y pueden representar costos médicos (como los de medicamentos, hospitalización, cirugía, pruebas diagnósticas, de laboratorio, consultas, rehabilitación, atención domiciliaria); o no médicos (lavandería, comida, transporte, cuidadores, entre otros). Es necesario también distinguir ulteriormente entre los costos fijos, que son independientes del volumen de la actividad; y los costos variables que dependen de dicho volumen. Por su parte, los costos indirectos son los relacionados con los cambios en la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de los días de trabajo por enfermedad (o muerte).

De igual forma se pueden distinguir los costos totales de los costos unitarios. Los costos unitarios se refieren al costo de producir una unidad, y como parte de ellos figuran los costos promedio y los costos marginales. En el corto plazo, los costos unitarios son directamente proporcionales al pago efectuado para disponer del recurso, e inversamente proporcionales a la productividad. Esta es la “ley de rendimientos decrecientes al factor”, e indica que la productividad de los recursos variables es decreciente.⁵⁷

Los costos intangibles son los costos relacionados con el dolor y sufrimiento de los pacientes. Debido a su difícil cuantificación, no se incluyen regularmente en el cómputo global de una evaluación económica, pero sí suelen citarse expresamente, pues su importancia suele ser de tal magnitud que, a pesar del resultado numérico de la evaluación, pueden orientar la decisión a adoptar en sentido contrario.

Los costos sanitarios son aquellos relacionados con la intervención asistencial hecha y su posterior evolución y tratamiento. Los costos sanitarios incluirían entonces el tiempo de trabajo de los profesionales sanitarios; el precio de los medicamentos y los productos sanitarios utilizados; y los costos de las pruebas diagnósticas, entre otras. Por otra parte, los costos no sanitarios suelen ser los costos a cargo del paciente, como el tiempo, el transporte, los cuidados sanitarios (informales o a cargo de otras entidades públicas o benéficas); y los costos de productividad que suelen repercutir sobre las empresas aseguradoras.⁵⁸

En el caso particular de las intervenciones asistenciales, los costos de cualquier intervención que se conduzca en un sujeto se denominan como incrementales, y se definirían como aquellos en los que habría que incurrir si se llevara a cabo la intervención propuesta.⁵⁹ El término “incremental” refleja el hecho de que nuevos recursos son requeridos para tratar al sujeto a fin de corregir la situación de salud que enfrenta.

En la medición y la valoración de los costos existen dos estrategias: los microcostos y los costos brutos. Los microcostos hacen referencia a un análisis detallado de los cambios en el uso de los recursos debido a una intervención particular. Por su parte, en el caso de costos brutos, se le asigna un presupuesto total. La elección entre estas dos estrategias depende de las necesidades del análisis.

Teniendo en cuenta la escasez de recursos en relación con las necesidades, el empleo de un recurso en una determinada actividad impide que éste mismo sea empleado en otra actividad alternativa diferente, por lo que se pierden los beneficios asociados al uso alternativo de recursos. Estos serían los llamados costos de oportunidad.

La base de cálculo del consumo de los recursos puede tener distintos niveles de detalle, o bases de costos. Sin embargo, en la literatura se pueden encontrar múltiples opciones mediante las cuales se puede obtener el costo de un producto o servicio. Al realizar un análisis más detallado de la teoría general de costos aplicada al sector salud, se encuentran herramientas para la gestión y el tratamiento de los costos que pueden satisfacer los requisitos de información que se requieren, y que combinan las técnicas más acertadas en la asignación de recursos con el análisis de los procesos y actividades. Es por ello que cada vez toma más fuerza la utilización de metodologías | estrategias como el costo basado en actividades (ABC).

El ABC es una metodología de costo que surge con la finalidad de mejorar la asignación de recursos a cualquier objeto de costo (sea éste un producto, un servicio, un cliente, un mercado, una dependencia, o un proveedor), y tiene como objetivo medir el desempeño de las actividades que se ejecutan en una empresa y la adecuada asignación de costos a los productos | servicios a través del consumo de las actividades, lo que permite mayor exactitud en la asignación de los costos y hace posible la visión de la empresa por actividad.

El costo por protocolo es otra estrategia alternativa de análisis de costos. Desde el punto de vista clínico, un protocolo es una secuencia ordenada de procedimientos utilizables ante un individuo con un determinado cuadro clínico, o sobre la actitud terapéutica más adecuada ante un problema de salud. El costo por protocolo, aunque es muy utilizado en el área de la salud, más que una metodología de costo, es una herramienta que permite calcular estándares de consumo ante un determinado procedimiento, los cuales son utilizados por el ABC al momento de calcular el costo real de la prestación del servicio y por el análisis estándar de costo para proyectar el comportamiento de los servicios.

Como metodología de análisis de costos, el costo por procesos tiene como objetivo calcular el costo de cada uno los procesos misionales | operativos que componen la empresa para, a partir del mismo, tomar las decisiones necesarias. El enfoque sistémico o por procesos parte del principio de que el proceso es la forma natural de organización del trabajo, y surge en contraposición a las organizaciones piramidales (léase también verticales) estructuradas con base en las funciones (lo que sería un enfoque funcional). Todo proceso es parte de un sistema, a la vez que uno de los elementos importantes del mismo.

El costo por paciente/enfermedad parte de una clasificación de los costos en dos grandes tipos: variables y fijos. Por un lado, el sistema deberá calcular los costos variables por paciente que se corresponderán con todos aquellos gastos que se originan por la atención dispensada como, por ejemplo, los medicamentos, el material de uso médico, los exámenes de laboratorio, los honorarios específicamente para ese paciente; mientras que, por el otro lado, se deben calcular los costos fijos (o los costos por la utilización de los servicios del hospital), que serían el costo del día/cama en cada tipo de sala (cuidados convencionales, cuidados intermedios, cuidados intensivos), el costo de utilización del quirófano, el costo de la consulta por especialidad, entre otros.

En la metodología de análisis de costos se ha introducido gradualmente el concepto de los “Grupos Relacionados de Diagnóstico” (GRD). Un GRD es un conjunto de pacientes con una enfermedad clasificada etiológicamente por su causa y sus manifestaciones, que demanda diagnósticos y tratamientos similares, y que consume cantidades similares de recursos.⁶⁰ El GRD es, por consiguiente, un método de agrupación de los pacientes que se basa en las características

significativas de los diagnósticos emitidos al momento del ingreso, y que permiten predecir los recursos que consumen los diagnósticos y tratamientos posteriores hasta el momento del egreso del paciente. Las características significativas del diagnóstico provienen del paciente y de la enfermedad.

Los GRD, al igual que los protocolos de actuación, son herramientas que le sirven a las metodologías de análisis de costo para mejorar el cálculo del costo y llegar a niveles de detalle más profundos. Sin embargo, no podrían clasificarse como metodologías de costo.

El análisis de costos es esencial en la evaluación de las actividades económicas. El problema particular que se trata de dilucidar y la perspectiva de la evaluación, condicionan la metodología. La complejidad inherente al costo se reduce si se define correctamente el objeto del costo. Luego, la identificación, cuantificación y valoración del consumo de recursos son claves.

En una evaluación económica es importante tener en cuenta la incertidumbre inherente a los resultados. El análisis de sensibilidad surge por un aspecto de capital importancia en los estudios económicos como es la incertidumbre. La obtención de los datos siempre está sometida a ciertos errores, que pueden proceder de la aleatoriedad de los datos, de los presupuestos del modelo, o de los errores no aleatorios (sesgos) que toda recogida de datos puede tener asociada. El razonamiento básico de los análisis de sensibilidad consiste en someter los resultados del modelo básico con el que se ha trabajado a ciertas variaciones, para ver si las conclusiones iniciales obtenidas a partir de los primeros resultados se mantienen. El análisis de sensibilidad es de capital importancia también para la realización de análisis en grupos poblacionales concretos, e intentar extrapolar conclusiones de un grupo de población a otro.⁶¹

La aplicación en los estudios investigativos de salud de cada una de estas clasificaciones del costo permite lograr una mayor exactitud en los resultados obtenidos, a la vez que determinar los recursos materiales, humanos y financieros que deben ser utilizados para lograr los objetivos trazados por la intervención. Pero, además, el uso de los estudios de costos permite valorar el impacto económico y social de los resultados de la intervención propuesta en el individuo, la sociedad, o el propio sistema de salud. Igualmente, los estudios de costo garantizan la mayor efectividad de los servicios prestados, y su correcta utilización asegura el éxito del binomio calidad-eficiencia. Siempre se debe recordar que los servicios de salud pública se brindan hoy en día en Cuba dentro de un marco de demandas crecientes y recursos limitados que obligan a la adopción de estrategias que permitan asegurar la calidad de las prestaciones a la vez que la contención del crecimiento de los costos.⁶²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. Third Edition. John Wiley & Sons Ltd. London [England]: 2005.
2. García Milián AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P. Investigación sobre consumo de medicamentos. Experiencia cubana. ECIMED. La Habana: 2013.
3. García Milián AJ, Alonso Carbonell L, Furones Mourelle JA, Cruz Barrio MA, López Puig P, León Cabrera P. Estudios de utilización de medicamentos, análisis bibliométrico de sus publicaciones. Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/35>. Fecha de última visita: 12 de Enero del 2015.
4. Colectivo de autores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. Editorial Academia. La Habana: 2010.

5. Furones Mourelles JA. Bases científicas para el desarrollo y la utilización de los medicamentos. En: Farmacología general [Editores: Morón Rodríguez *et al.*]. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2002. pp 15-6.
6. Lee D, Bergman Ulf. Studies of drug utilization. En: Pharmacoepidemiology [Editor: Strom BL]. John Wiley & Sons. London [England]: 2005.
7. Colectivo de autores. La gestión del suministro de medicamentos: Selección, compra, distribución y utilización de productos farmacéuticos. Management Sciences for Health. Segunda Edición. Boston: 2002.
8. Caba Porras I, Cabello Muriel A, Oya Alvarez B, Marín Pozo JF, García Aranda J, Pérez Y. Evaluación de nutrición parenteral estandarizada en niños. Nutrición Hospitalaria [España] 2010;25:449-55.
9. González-Anleo, López C, SifontesDubon MA, Díaz Ortega C, González Barcia M, Lamas Díaz MJ, Cantón Blanco A, Martínez Olmos MÁ. Estudio de la utilización de nutrición parenteral (NP) en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel. Nutrición Hospitalaria [España] 2016;33(Supl 2):S5-S104.
10. García Milián AJ. Consumo de medicamentos y su medición. Editoriales Ciencias Médicas. Segunda Edición. La Habana: 2015.
11. Santana Porbén S, Barreto Penié J, Martínez González C, Borrás Espinosa A. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición Parenteral. I. Nutrición Parenteral Periférica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2007;17:186-208.
12. Santana Porbén S, Barreto Penié J, Martínez González C, Borrás Espinosa A. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición Parenteral. II. Nutrición Parenteral Central. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2008;18:93-125.
13. Rhoads JE, Steiger E, Dudrick SJ, Long JM. Intravenous hyper-alimentation. Med Clin North Am 1970;54:577-89.
14. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. Surgery 1968;64:131-41.
15. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. JAMA 1968;203:860-4.
16. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HN, Rhoads JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in adults? An affirmative answer. Ann Surg 1969;169:974.
17. Dudrick SJ. Early developments and clinical applications of total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003;27:291-9.
18. Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. Clin Nutr 2005;24:274-80.
19. Llop J, Padullés A, Figueras A, Cobo S, Badía MD, Jódar R. Preparados estándar de nutrición parenteral y ajuste calórico. Nutrición Hospitalaria [España] 2009;24:574-9.
20. Villares JM, Gomis Muñoz P. Sección 29. Nutrición. Capítulo 6. Nutrición Parenteral. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos. AEPED Asociación Española de Pediatría. Madrid: 2002. Disponible en: <http://www.aeped.es/>. Fecha de última visita: 12 de Enero del 2015.

21. Reinhardt GF, De Orio AJ, Kaminski Jr MV. Total parenteral nutrition. *Surg Clin North Am* 1977;57:1283-301.
22. Jiang H, Sun MW, Hefright B, Chen W, Lu CD, Zeng J. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr [Edinburgh: Scotland]* 2011;30:730-7.
23. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G; et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2004;28(6 Suppl):S39-S70.
24. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: Setting the bar according to pharmacopeial standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:297-303.
25. Moreno Villares JM, Fernández-Shaw C, Gomis Muñoz P, Valero Zanuy MA, León Sanz M. Nutrición parenteral: ¿Soluciones normalizadas mejor que individualizadas? *An Esp Pediatr* 2002;57:29-33.
26. Hardy G, Ball P, McElroy B. Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrition admixtures. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:291-6.
27. Fernández-Shaw C, Muñoz MJ, Gomis P, Moreno JM. Elaboración de la nutrición parenteral pediátrica: Variabilidad de la práctica clínica. *An Esp Pediatr* 2011;54(Suppl 3):S52-S60.
28. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr* 2010;52(Supl 3):S1-S33.
29. Gaspar Carreño M, Torrico Martín F, Novajarque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B, Sánchez Santos JC. Medicamentos de administración parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. *Farmacia Hospitalaria* 2014;38:461-7.
30. Muldoon JH. Structure and performance of different DRG classification systems for neonatal medicine. *Pediatrics* 1999;103(Suppl E1):E302-E318.
31. Lichtig LK, Knauf RA, Bartoletti A, Wozniak LM, Gregg RH, Muldoon J, Ellis WC. Revising diagnosis-related groups for neonates. *Pediatrics* 1989;84:49-61.
32. Filler RM, Eraklis AJ, Rubin VG, Das JB. Long-term total parenteral nutrition in infants. *N Engl J Med* 1969;281:589-94.
33. Wilmore DW, Groff DB, Bishop HC, Dudrick SJ. Total parenteral nutrition in infants with catastrophic gastrointestinal anomalies. *J Pediatr Surg* 1969;4:181-9.
34. Shaw JCL. Parenteral nutrition in the management of sick low birthweight infants. *Pediatr Clin North Am* 1973;20:333-58.
35. Zlotkin SH, Stallings VA, Pencharz PB. Total parenteral nutrition in children. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:381-400.
36. Chaudhari S, Kadam S. Total parenteral nutrition in neonates. *Indian Pediatr* 2006;43:953-64.
37. Te Braake FWJ, van den Akker CHP, Riedijk MA, van Goudoever JB. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:11-8.
38. Te Braake FW, van Den Akker CH, Wattimena DJ, Huijman JG, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005;147:457-61.
39. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Develop* 2012;88(Suppl 1):S5-S7.
40. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr* 2013;162(Suppl):S72-S80.
41. Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson AE. Energy expenditure in critically ill children. *Crit Care Med* 2000;28:1166-72.

42. Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, Hop W, van Buuren S, Büller H; *et al.* Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr* 2004;23:223-32.
43. Joffe A, Anton N, Lequier L, Vandermeer B, Tjosvold L, Larsen B, Hartling L. Nutritional support for critically ill children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005144.
44. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Cur Op Clin Nutr Metab Care* 2006;9:319-23.
45. Driscoll DF, Bistrrian BR, Demmelair H, Koletzko B. Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipid emulsions in neonatology. *Clin Nutr* 2008;27:497-503.
46. Deshpande G, Simmer K. Lipids for parenteral nutrition in neonates. *Cur Op Clin Nutr Metab Care* 2011;14:145-50.
47. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants- Early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:255-68.
48. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrrian B, Collier S, Gura K; *et al.*; for the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012;27:150-92.
49. Kerner Jr JA, Poole RL. The use of IV fat in neonates. *Nutr Clin Pract* 2006;21:374-80.
50. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. 1. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl):S1-S4.
51. Badía X, Rovira J. Evaluación Económica de Medicamentos. Un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria. Editorial Luzan. Barcelona: 1994.
52. Arnau JM. Medidas de contención del gasto farmacéutico e indicadores de calidad en el uso de los medicamentos: ¿Prescribir menos o prescribir mejor? *Atención Primaria* 1997; 13(4):155-158. Disponible en: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloId=158444>. Fecha de última visita: 23 de Abril del 2016.
53. Gálvez González, AM. Guía metodológica para la evaluación económica en salud: Cuba, 2003. *Rev Cubana Salud Pública* 2004;30:56-9.
54. Dilla T, de Dios JG, del Castillo JAS. Evaluación económica en Medicina (I): Fundamentos y metodología. Evidencias en Pediatría 2009;5(3):71-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3245069.pdf>. Fecha de última visita: 23 de Abril del 2016.
55. Valladares A, de Dios JG, del Castillo JAS. Evaluación económica en Medicina (II): Métodos de evaluación económica y manejo de la incertidumbre asociada. Evidencias en Pediatría 2009;5(4):88-101. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3249140.pdf>. Fecha de última visita: 23 de Abril del 2016.
56. Iñesta García, A. Sobre medicamentos y farmacoeconomía. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos. Madrid: 2011. Pp. 260.
57. Drummond M, O'Brien BJ, Estodart GL, Torrance GM. Análisis de costos. En: Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Editorial Díaz Santos. Madrid: 2001. pp 76-77.
58. Sanz Granda A. La farmacoeconomía en la farmacia comunitaria. Aplicación en la evaluación de intervenciones farmacéuticas. *Farmacéuticos Comunitarios* 2010;2:107-12.

59. Lenz-Alcayaga R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. *Rev Med Chile* 2010;138(Supl 2):S88-S92.
60. Fetter RB. Diagnosis related groups: Understanding hospital performance. *Interfaces* 1991;21:6-26.
61. Jiménez López G. Implicaciones económicas y para la salud de los efectos adversos graves por medicamentos. Cuba 2003 – 2013. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud. Escuela Nacional de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2015.
62. García Fariñas A, Gálvez González AM, García Rodríguez JF. Aspectos metodológicos críticos en las evaluaciones económicas de salud en el contexto cubano. *Rev Cubana Salud Pública* 2010;36:233-5.