



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: B  
PHARMA, DRUG DISCOVERY, TOXICOLOGY & MEDICINE  
Volume 18 Issue 4 Version 1.0 Year 2018  
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal  
Publisher: Global Journals  
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

## Quality Guarantee in Parenteral Nutrition: Implementation of Chemical and Microbiological Quality Controls

By Daisy Miranda, Giannina Faúndez, Daniel Navea & Carolina Salas

*Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna*

**Abstract-** In the preparation of a parenteral nutrition (NP) is always present the risk of errors in the addition or omission of nutrients (chemical composition) or rupture of strict aseptic technique (microbiological quality). Both the Pharmacopoeia and national legislation suggest basic qualitative controls of areas, so the objective of this study is to implement additional analytical and microbiological quality controls, to verify the preparation process, as well as to ensure chemical stability and absence of contamination. For chemical control it included glucose, sodium, calcium, magnesium, phosphorus, potassium and chlorine in 40 samples in the Cobas®B221 and Vitros®4600 equipment, pH, and microbiological control, through NP culture in blood agar after preparation and after 5 days of storage. At day 0, the concentrations of glucose, sodium and calcium correlate with the theoretical concentration. On day 5 of storage glucose, sodium, calcium, magnesium, phosphorus, potassium and chlorine correlated with the theoretical concentration on day 0. No growth of microorganisms was observed in any sample. It is established as a chemical control of elaboration glucose, sodium and calcium; and as chemical stability controls glucose, sodium, calcium, magnesium, phosphorus, potassium and chlorine, maintaining its sterility.

**Keywords:** *parenteral nutrition; chemical control; microbiological control; quality assurance.*

**GJMR-B Classification:** *NLMC Code: QW 4*



*Strictly as per the compliance and regulations of:*



# Quality Guarantee in Parenteral Nutrition: Implementation of Chemical and Microbiological Quality Controls

## Garantía de calidad en nutrición parenteral: Implementación de control de calidad químico y microbiológico

Daisy Miranda <sup>α</sup>, Giannina Faúndez <sup>σ</sup>, Daniel Navea <sup>ρ</sup> & Carolina Salas <sup>ω</sup>

**Resumen-** En la elaboración de una nutrición parenteral (NP) está siempre presente el riesgo de errores en la adición u omisión de nutrientes (composición química) o ruptura de la técnica aséptica estricta (calidad microbiológica). Tanto la Farmacopea y legislación nacional sugiere controles básicos de áreas y cualitativos, por ello el objetivo de este estudio es implementar controles de calidad analíticos y microbiológicos adicionales, para verificar el proceso de preparación, así como asegurar la estabilidad química y ausencia de contaminación. Para control químico incluyó glucosa, sodio, calcio, magnesio, fósforo, potasio y cloro en 40 muestras en los equipos Cobas®B221 y Vitros®4600, pH, y control microbiológico, por cultivo de NP en agar sangre posterior a la preparación y a 5 días de almacenamiento. Al día 0, las concentraciones de glucosa, sodio y calcio se correlacionan con la concentración teórica. El día 5 post almacenamiento glucosa, sodio, calcio, magnesio, fósforo, potasio y cloro se correlacionan con la concentración teórica del día 0. En ninguna muestra se observó crecimiento de microorganismos. Se establece como control químico de preparación glucosa, sodio y calcio y como controles de estabilidad química glucosa, sodio, calcio, magnesio, fósforo, potasio y cloro, manteniendo su esterilidad 5 días.

**Palabras Claves:** nutrición parenteral; control químico; control microbiológico; garantía de calidad.

**Summary-** In the preparation of a parenteral nutrition (NP) is always present the risk of errors in the addition or omission of nutrients (chemical composition) or rupture of strict aseptic technique (microbiological quality). Both the Pharmacopoeia and national legislation suggest basic qualitative controls of areas, so the objective of this study is to implement additional analytical and microbiological quality controls, to verify the preparation process, as well as to ensure chemical stability and absence of contamination. For chemical control it included glucose, sodium, calcium, magnesium, phosphorus, potassium and chlorine in 40 samples in the Cobas®B221 and Vitros®4600 equipment, pH, and microbiological control, through NP culture in blood agar after preparation and after 5 days of storage. At day 0, the concentrations of glucose, sodium and calcium correlate with the theoretical

concentration. On day 5 of storage glucose, sodium, calcium, magnesium, phosphorus, potassium and chlorine correlated with the theoretical concentration on day 0. No growth of microorganisms was observed in any sample. It is established as a chemical control of elaboration glucose, sodium and calcium; and as chemical stability controls glucose, sodium, calcium, magnesium, phosphorus, potassium and chlorine, maintaining its sterility.

**Keywords:** parenteral nutrition; chemical control; microbiological control; quality assurance.

### 1. INTRODUCCIÓN

Las nutriciones parenterales (NPs) son mezclas estériles administradas por vía venosa central o periférica, indicada a prematuros, niños y adultos desnutridos o con riesgo de desnutrición secundaria a una patología<sup>1</sup>, son consideradas como preparaciones magistrales y con un período de vigencia definido<sup>2</sup>

Hay dos factores importantes que influyen en la estabilidad de la NP, por un lado la compleja composición química ya que pueden contener más de 50 nutrientes (entre ellos agua, glucosa, aminoácidos, lípidos, vitaminas, electrolitos, minerales y elementos trazas)<sup>3</sup>, todos contenidos en un envase único<sup>4</sup> y por otro lado al ser preparados estériles se debe asegurar la estabilidad microbiológica, existe controversia en este punto, ya que algunos autores describen como mezclas proclives a contaminarse y otros opinan lo contrario, debido a que se tratan de mezclas de alta osmolaridad y bajo pH<sup>5-7</sup>.

El proceso de elaboración de estos productos en nuestro hospital es operador dependiente, realizándose de manera semi automatizada, con adiciones sucesivas de nutrientes, por lo que la existencia de errores por exceso o defecto está presente, además al ser preparados químicamente complejos existen factores internos que pueden afectar la estabilidad de la mezclas ya sea de forma favorable o desfavorable tales como cambio de pH<sup>3</sup>, estabilidad de los lípidos y generación delipoperóxidos<sup>3,8-10</sup>, precipitados calcio-fosfato<sup>11,12</sup> glucosa<sup>12</sup>, aminoácidos<sup>9,12</sup> y factores externos como acción de la

Author <sup>α</sup>: Servicio de Farmacia Área Nutrición Parenteral y Nutrición Clínica Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago Chile.

Author <sup>σ</sup>: Facultad de Medicina, Escuela de Química y Farmacia, Universidad Andres Bello, Santiago Chile.

Author <sup>ρ</sup> <sup>ω</sup>: Unidad de Laboratorios Clínicos, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Providencia, Santiago, Chile.

e-mail: csalas@calvomackenna.cl

luz y oxígeno<sup>13</sup>, permeabilidad de contenedores<sup>14</sup> y condiciones de almacenamiento<sup>15</sup>. Otro factor de externo que también se debe considerar es la contribución o aporte no declarados de electrolitos como sodio y magnesio<sup>16,17</sup> de los excipientes de los productos farmacéuticos utilizados en su elaboración.

La vigencia de cada NP también es un tema controversial, es así como la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) otorgan una vigencia de hasta 4 días a la NP12 y la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral, ASPEN hasta 9 días.<sup>18</sup> En nuestro hospital considerando estos antecedentes se le otorga una caducidad de 5 días contados desde el día de elaboración.

Actualmente en nuestro país, los controles de calidad realizados a las NP y sugeridos por la legislación vigente son tres:

**Gravimétrico:** Utilizado para detectar errores de adición o defecto de grandes volúmenes (Diferencia de peso esperado versus peso real de la mezcla igual  $\pm 3-5\%$ ).<sup>12</sup>

**Visual:** Utilizado para detectar cambios de coloración, separación de fases, formación de precipitados, presencia de partículas o filtración del envase.<sup>12</sup>

**Control Microbiológico:** Para detectar una posible contaminación microbiológica, se realiza al momento de la preparación.<sup>19</sup>

Considerando la importancia e implicancia que tiene para el paciente poder contar con un producto con altos estándares de calidad y seguridad, asimismo tomando en consideración las falencias que pueden existir en relación a los controles de preparación y almacenamiento de la NP, nos propusimos implementar y estandarizar un control de calidad químico cuantitativo y microbiológico de la NP, realizado al momento de la elaboración (control de proceso) y el último día de establecida la caducidad de la NP (control de estabilidad química), adicional a los sugeridos por la actual legislación vigente, los cuales no dan cuenta de comportamiento químico de la mezcla durante los días de vigencia, esterilidad de la mezcla, comportamiento de los nutrientes o su degradación en el tiempo.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio exploratorio, cuantitativo, longitudinal y no experimental. Se analizaron 40 muestras de NP, en día 0 (día de la elaboración) y a los 5 días, para evaluar proceso de elaboración y estabilidad respectivamente.

**Cálculo de error gravimétrico:**

Se calculó el promedio del error gravimétrico de cada una de las NP incluidas en el estudio a través de la siguiente fórmula:

$$\% \text{Error gravimétrico} = \left( \frac{\text{Peso medido} - \text{Peso esperado}}{\text{Peso esperado}} \right) \times 100$$

**Dónde:** Peso medido= Peso real de la NP luego de su preparación; Peso esperado= Peso teórico de la NP, el cual está de acuerdo a la composición de la NP.

### a) Control de calidad químico

Los analitos o nutrientes incluidos para realizar el control de calidad químico fueron magnesio (Mg), calcio (Ca), fósforo (P), glucosa (Glu), sodio (Na), potasio (K) y cloro (Cl) medidos en equipo Vitros® 4600 de Johnson& Johnson y Cobas® B221 de Roche.

Para cada muestra se calculó la concentración teórica (calculado en base a la indicación médica) de cada analito, posteriormente se midieron experimentalmente tanto en el día de la preparación (día 0) y día 5 post preparación. Previo a la medición se calculó la concentración de los analitos en promedio en las muestras de NP, para realizar las diluciones correspondientes en relación a la sensibilidad de los equipos.

Una vez elaborada la NP, se extrajeron 4 mL de mezcla, divididas en 2 jeringas con 2 mL cada una, donde la primera se analizó al momento y la segunda se almacenó siguiendo las condiciones utilizadas para almacenar las NP, es decir refrigerada entre 4 y 8°C. La muestra fue centrifugada 10 minutos a 10.600 revoluciones por minuto (rpm) en centrífuga Abbott®, se separó la fase acuosa en la cual se realizaron las mediciones en los equipos.

### b) Control de calidad microbiológico

Se tomaron 3 alícuotas de 50 mL de NP, las cuales se utilizaron para cultivar post preparación (día 0), cultivo 5 días post preparación y la tercera se almacena como contramuestra (se cultiva solo en caso de positividad de la muestra).

La metodología utilizada para detección de contaminación microbiológica de NP fue la utilizada por Montejo y cols(19), es un método de filtración de la muestra en una membrana de 0,45  $\mu\text{m}$  y cultivo por 7 días en estufa en una placa agar sangre hasta obtención del resultado.

### c) Análisis de los datos

Se cuantificó la concentración de 7 nutrientes (Mg, Ca, P, Glu, Na, K, Cl) en 40 muestras diferentes durante el día de elaboración (día 0) y 5 días después (día 5). A los datos obtenidos, se aplicó el Test de Grubbs para eliminar valores aberrantes (outliers) los cuales fueron eliminados. Con el método de regresión de Passing y Bablok se comparó la concentración esperada según la indicación médica, con la concentración medida por el equipo correspondiente.

Por otro lado se realizó una prueba de comparación de medias relacionadas, en la que se determinó si hay influencia de un analito sobre otro, lo cual se evidencia cuando el valor de p es menor a 0.05

### III. RESULTADOS

#### a) Error gravimétrico

Para las 40 NP incluidas en el estudio se obtuvo un promedio de error gravimétrico de 2,3 %.

#### b) Control de Calidad Analítico

La Tabla 1 muestra las medias de concentración esperada y concentración medida para cada analito durante día 0 y día 5, según regresión Passing-Bablok.

De acuerdo a las regresiones de Passing-Bablok, existe concordancia, el intervalo de confianza (IC) de la pendiente debe contener el valor 1 y el IC del intercepto el valor 0. De acuerdo a lo mostrado en la Tabla 1, para las concentraciones medidas y esperadas para días 0 y 5, se observa lo siguiente:

- K, Cl, P, Mg: No hay concordancia para mediciones en día 0 y 5.
- Ca, Glu: Si hay concordancia para mediciones de día 0, pero no en día 5.
- Na: Si hay concordancia para mediciones de día 0 y 5.

Al observar los valores  $p$  en las tablas N°2 y N°3, se puede ver que la única asociación que se repite en ambos días, es la de calcio con fosfato, información relevante cuando se analiza la calidad de estas mezclas nutricionales, ya que la formación de precipitados Ca-P es uno de los puntos críticos y potencial factor de inestabilidad dentro de la NP.

#### c) Control de Calidad Microbiológico

Las 40 muestras analizadas en donde fue realizado control microbiológico no se observó presencia de crecimiento microbiano en ninguna de ellas a tiempo cero, ni a los 5 días de almacenadas.

### IV. DISCUSIÓN

Controles de calidad cuantitativos, como los propuestos en el presente trabajo, realizados al producto terminado son una herramienta complementaria a controles establecidos, tales como medición de pH, control visual o control gravimétrico. No debemos olvidar que una NP se elabora por adición de diferentes volúmenes, y que los controles de calidad clásicos como los descritos anteriormente no detectan por ejemplo errores en la adición de nutrientes que se agregan en pequeños volúmenes, micronutrientes de estrecho margen terapéutico que pueden ser potencialmente dañinos para el paciente, si se adicionan en exceso o definitivamente no se adicionan como el potasio<sup>20</sup> como lo describen otros autores pero no señalan la metodología ni encontramos estudios que en la literatura que describan medición de electrolitos en la NP, autores describen medición de algunas vitaminas como tiamina por cromatografía de gases<sup>21</sup> o visualizar degradaciones que pueden ocurrir dentro de

la mezcla durante su almacenamiento antes de ser administrada, para estos casos la implementación de un control de calidad químico de fabricación como el propuesto en el presente trabajo es de gran utilidad. Para el caso de los macronutrientes, en caso de que ocurran errores en la adición (exceso, déficit o ausencia), podrían ser detectados posterior a la elaboración mediante el control gravimétrico (pesada)<sup>12</sup>.

Como preparado magistral se debe considerar que el volumen final de cada NP tiene un error intrínseco por exceso o defecto de nutrientes asociado al proceso de elaboración manual o semi-automatizado y que además, durante su elaboración se utilizan instrumentos no volumétricos como jeringas de diferentes volúmenes. El promedio del error gravimétrico de las muestras analizadas en este estudio fue de 2,3 % p/p, el que está dentro de los rangos aceptables, el cual se define según farmacopea entre un 3 y 5 %p/p por lo cual no se puede considerar como un factor de interferencia en la medición de los diferentes analitos incluidos en el estudio.

De acuerdo a nuestros resultados para los analitos Ca, Na y glucosa el valor obtenido para día cero en comparación a la media esperada es concordante, por lo que reúnen las características para ser considerados como marcadores de elaboración, coincidiendo con lo reportado por otros autores, los que recomiendan medir estos nutrientes (analitos) que se encuentran en estrecho margen terapéutico en la NP3 con fines de control de calidad.

Considerando que el objetivo de este trabajo es implementar controles de calidad complementarios a los descritos en la literatura, utilizando las plataformas analíticas disponibles en la mayoría de los centros asistenciales como son los equipos de laboratorio, se debe realizar a través de la verificación de las concentraciones de cada uno de los analitos seleccionados, ya que en todos los casos nos estamos comparando con una concentración inicial. De acuerdo a los resultados obtenidos para Ca, Na y glucosa, se demuestra que es posible establecer este tipo de controles de calidad complementarios. Es importante mencionar que no es factible medir todos los analitos de la NP, ya sea por un tema de disponibilidad de las técnicas, así como por la metodología analítica recomendada para realizar dicha medición. Previamente es necesario hacer un análisis del tipo de análisis y concentración esperada, además de considerar los CV esperados para cada uno de ellos. En ese sentido, cabe señalar que no fue estimado el efecto matriz previo a las mediciones de estos analitos a fin de comprobar empíricamente la influencia de las preparaciones y sus componentes en la determinación de cada analito, cosa que podría plantearse a futuro con un estudio de mayor envergadura. Sin embargo, los resultados obtenidos entregan datos concretos y objetivos que permiten implementar un sistema de



control químico de las NP, puesto que fue posible con las herramientas disponibles, determinar la concentración de analitos marcadores de control de proceso de elaboración, lo cual constituye un aporte que permite, entre otras cosas, asegurar la calidad de la elaboración de la NP, transformándose en una práctica innovadora asegurando de esta manera la calidad de estos preparados magistrales estériles que se deben administrar al paciente.

Además de las pruebas analíticas, se realizó un control de calidad microbiológico, para evaluar y documentar la esterilidad de los procesos implicados en la elaboración de las NP y la ausencia de crecimiento bacteriano o de hongos en estas muestras. En ninguna de ellas hubo crecimiento microbiológico al cultivar las muestras en placas de agar sangre basado en la técnica de Montejó<sup>19</sup>, el cual constituye un control de calidad validado para detección de microorganismos en NP.

Todos los controles microbiológicos resultaron negativos, tanto los realizados a tiempo cero y 5 días post almacenamiento, no obstante, es necesario mencionar que no existe ningún tipo de control microbiológico que podamos conocer su resultado previo a la administración del paciente, ya que el cultivo tarda 7 días, por lo tanto necesariamente los resultados deberán evaluarse en forma conjunta con el comportamiento clínico del paciente.

## V. CONCLUSIÓN

Se logró demostrar empíricamente que se pueden realizar mediciones cuantitativas de algunos analitos que componen una NP utilizando plataformas analíticas de uso rutinario en el laboratorio del HLCM, lo que representa una ventaja significativa al actual sistema de control de calidad de elaboración utilizado en esta institución.

Fue posible definir sodio, calcio y glucosa como marcadores de elaboración de las NP y los analitos medidos en las mezclas se mantienen estables en el tiempo sin una mayor degradación, ya que son sales estables y se pudieron cuantificar. Se determinó que luego de 5 días de almacenadas las NP, refrigeradas entre 2 y 5 °C y sin exposición directa a la luz solar se mantienen estables desde el punto de vista físico químico.

Sin duda, creemos que este estudio representa un avance en pro de poder mejorar la calidad y seguridad de las NP administradas a nuestros niños.

No fue posible determinar la fecha de caducidad de las NP analizadas desde el punto de vista químico, ya que no se cuantificaron otros nutrientes más lábiles tales como lípidos y vitaminas, sin embargo desde el punto de vista microbiológico la caducidad está dada por la esterilidad del preparado a los 5 días, sumado a que los contenedores e infusores (bolsas

multicapa que disminuye el paso de oxígeno y colores anaranjados) utilizados en la elaboración de la mezcla favorecen una menor degradación de nutrientes tales como lípidos, vitaminas, aminoácidos debido a los materiales.

## REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

1. Moreno, J., Gutiérrez, C. Nutrición Parenteral. Asociación Española de Pediatría, Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición 2010 16, 393-401.
2. Decreto Supremo N° 79 (D.S. 79) Reglamento aplicable a la elaboración de preparados farmacéuticos en recetas de farmacia. Publicado en el Diario Oficial de la República de Chile 2011 Santiago, 22 de enero.
3. Bernabéu, B., Mateo, M., Wanden-Berghen, C., Cervera, M., Piñero, G., Sanz- Valero, J. Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo. Farmacia Hospitalaria 2015 39(6), 358-377.
4. Janu, M., Brodska, H., Vecka, M., Masteikova, R., Kotlikova, E., Lazauskas, R., Peciura, R., Bernatoniene, J. Comparison of Long- Term Stability of Parenteral All-in-One Admixtures Containing New Lipid Emulsions Prepared Under Hospital Pharmacy Conditions. Medicina (Kaunas), 2011 47(6), 323-33.
5. Kuwahara, T., Kaneda, S., Shimono, K., Inoue, Y. Effects of Lipid Emulsion and Multivitamins on the Growth Microorganisms in Peripheral Parenteral Nutrition Solutions. International Journal of Medical Sciences, 2013 10(9), 1079-1084.
6. Gupta, N., Hocevar, S., Moulton-Meissner, H., Stevens, K., McIntyre, M., Jensen, B. et al. Outbreak of Serratiamarcescens Bloodstream Infections in Patients Receiving Parenteral Nutrition Prepared by a Compounding Pharmacy. Clinical Infectious Diseases, 2014 59(1), 1-8.
7. Didier, M., Fischer, S., Maki, D. Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. JPEN 1998 22(5), 291-6.
8. Driscoll, D., Giampietro, K., Wichelhaus, D., Peterss, H., Nehne, J., Niemann, W., Bistran B. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. Clinical Nutrition 2001 20(2), 121-157.
9. Beck, A., Partipilo, L. Three-in-One Parenteral Nutrition in Neonates and Pediatric Patients: Risks and Benefits. ASPEN 2015 30(3), 337-343.
10. Laborie, S., Lavoie, J., Pineault, M., Chessex, P. Protecting Solutions of Parenteral Nutrition from Peroxidation. JPEN, 1999 23(2), 104-108.
11. Lumpkin, M., & Burlington, D. Hazards of Precipitation Associated with Parenteral Nutrition:

- U.S. Food and Drug Administration (F.D.A) 1994  
Recuperado el 21 de Octubre de 2015, de F.D.  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm238205.htm>
12. Grupo de Trabajo Nutrición Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Farmacia Hospitalaria; 2009 33 (Suplemento 1):3 Estandarización del soporte nutricional especializado.
  13. A. García de Lorenzo, J. Álvarez, T. Bermejo, P. Gomis y G. Piñeiro Micronutrientes en nutrición parenteral Nutr Hosp. 2009;24(2):152-155.
  14. Kearney, M., Allwood, M., Martin, H., Neal, T., Hardy, G. The Influence of Amino Acid Source on the Stability of Ascorbic Acid in TPN Mixture. Nutrition 1997, 14(2), 173-178.
  15. Gomis, P. Preparación de las Nutriciones Parenterales (NP) Pediátricas. Nutrición Hospitalaria, 2007 22(6), 710-719.
  16. Menéndez, A., Farías, S., Servant, R., Morisio, Y., Misischia, Y., Simon., Weisstaub A.R., Martín de Portela. M.L. Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional. Nutrición Hospitalaria, 2014 29(6), 1380-1387.
  17. Mirchandani, J, Arias, R. Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Farmacia Hospitalaria, 2013 37(2), 128-134.
  18. Boullata, J., Gilbert, K., Sacks, G., Labossiere, R., Crill, C., Goday, P. et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. JPEN 2014 (3), 334-377.
  19. Montejo, O., Cardona, D., Sanchez, F., Rigueira, A., Coll, P., Bonal, J. Microbiological Quality Control Study of "All-In-One" Total Parenteral Nutrition Admixtures. JPEN 2000 24(3), 183-186.
  20. Mirtallo, J., Canada, T., Johnson, D., & Kumpf, V. Safe Practices for Parenteral Nutrition. JPEN, 2004 28(6), S39-S70.

**Tabla 1:** Medias de concentraciones esperadas y medidas para cada analito durante día 0 y día 5, según regresión Passing-Bablok

					Día 0				Día 5			
Analito	Media esperada	CV	[media] día 0	CV	Pendiente	Intercepto	[media] día 5	CV	Pendiente	Intercepto		
Calcio	22,7 (mg/dL)	0,30	20,9 (mg/dL)	0,35	1,05 (0,89-1,32)	-2,27 (-9,28 a 0,93)	23,09 (mg/dL)	0,39	1,18 (0,98 a 1,47)	-7,21 (-14,471 a 2,633)		
Cloro	52,48 (mmol/L)	0,53	62,73 (mmol/L)	0,6	1,31 (1,14-1,51)	-6,089 (-12,99 a 1,204)	52,48 (mmol/L)	0,56	1,22 (1,05 a 1,43)	-0,725 (-8,168 a 2,807)		
Glucosa	11408,37 (mg/dL)	0,21	10311,12 (mg/dL)	0,22	0,92 (0,79-1,09)	-391,7 (-2115,5 a 1077,7)	10856,06 (mg/dL)	0,26	1,00 (0,84 a 1,29)	-1404,2 (-4501,0 a 337,3)		
Fosforo	8,96 (mg/dL)	0,39	17,10 (mg/dL)	0,68	3,82 (2,64-6,17)	-16,388 (-39,006 a 7,511)	13,98 (mg/dL)	0,65	3,50 (1,85 a 7,31)	-16,843 (-53,982 a 5,570)		
Magnesio	4,06 (mg/dL)	0,39	4,15 (mg/dL)	0,55	1,40 (1,06-1,77)	-1,198 (-2,560 a 0,189)	4,84 (mg/dL)	0,56	2,05 (1,37 a 3,78)	-2,970 (-10,069 a 0,698)		
Sodio	49,03 (mmol/L)	0,81	49,41 (mmol/L)	0,67	1,09 (0,89-1,32)	2,06 (-4,75 a 9,43)	49,07 (mmol/L)	0,69	1,06 (0,96 a 1,23)	0,514 (-4,413 a 6,930)		
Potasio	25,00 (mmol/L)	0,43	24,17 (mmol/L)	0,59	1,21 (1,03-1,42)	-5,160 (-9,384 a 1,577)	23,34 (mmol/L)	0,54	1,23 (1,06 a 1,38)	-5,515 (-9,289 a 2,192)		

*Tabla 2:* Valores de significación entre las variables al día 0

Día 0	Sodio	Potasio	Cloro	Magnesio	Calcio	Glucosa	Fósforo
Sodio	-	0,013	0,246	0,626	0,217	0,673	0,034
Potasio	0,013	-	0,603	0,594	0,735	0,550	0,035
Cloro	0,246	0,603	-	0,865	0,614	0,930	0,943
Magnesio	0,626	0,594	0,865	-	0,759	0,013	0,881
Calcio	0,217	0,735	0,614	0,759	-	0,711	0,027
Glucosa	0,673	0,550	0,930	0,013	0,711	-	0,522
Fósforo	0,034	0,035	0,943	0,881	0,027	0,522	-

*Tabla 3:* Valores de significación entre las variables al día 5

Día 5	Sodio	Potasio	Cloro	Magnesio	Calcio	Glucosa	Fósforo
Sodio	-	0,103	0,005	0,040	0,332	0,089	0,785
Potasio	0,103	-	0,329	1	0,213	0,414	0,645
Cloro	0,005	0,329	-	0,772	0,527	0,588	0,894
Magnesio	0,040	1	0,772	-	0,388	0,649	0,005
Calcio	0,332	0,213	0,527	0,388	-	0,083	0,000
Glucosa	0,089	0,414	0,588	0,649	0,083	-	0,987
Fósforo	0,785	0,645	0,894	0,005	0,000	0,987	-

