



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ARTÍCULO ESPECIAL

Desestabilización lipídica por heparina en mezcla ternaria para la nutrición parenteral pediátrica y factores desencadenantes

C. Hernández Prats^{a,*}, M. Real Panisello^a, M.J. Fuentes Bonmatí^b, C. Torres Chazarra^b
y M.I. Sánchez Casado^c

^a FEA, Servicio de Farmacia, Hospital General de Elda, Alicante, España

^b FEA, Servicio de Pediatría, Hospital General de Elda, Alicante, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital General de Elda, Alicante, España

Recibido el 4 de febrero de 2011; aceptado el 30 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 10 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Nutrición parenteral
pediátrica;
Creaming;
Heparina

KEYWORDS

Paediatric parenteral
nutrition;
Creaming;
Heparin

Resumen La preparación de nutrición parenteral pediátrica está sujeta a una gran variabilidad. Hay muchos puntos en los que todavía la falta de consenso es clara. Entre ellos destacan: el empleo de sales orgánicas o inorgánicas de fosfato o calcio, la elaboración de mezclas binarias o ternarias, el tipo de lípidos utilizados, el empleo o no de heparina o carnitina, etc.

La estandarización en el proceso de elaboración no es imprescindible para garantizar la estabilidad de las mezclas preparadas. Sin embargo, no hay información de cómo predecir de forma exacta dicha estabilidad, sobre todo cuando se trata de mezclas ternarias. Por ello, cualquier cambio introducido puede desencadenar un proceso de desestabilización que comprometa la seguridad de nuestros pacientes.

Exponemos un caso de nutrición parenteral pediátrica ternaria en el que se produjo fenómeno de *creaming*. Describimos cuáles fueron los factores desencadenantes del mismo y las medidas introducidas para evitar su aparición.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lipid destabilisation in a ternary admixture for paediatric parenteral nutrition due to heparin and trigger factors

Abstract The preparation of paediatric parenteral nutrition admixtures varies greatly. There is still a clear lack of consensus on many points. These points include the use of organic or inorganic phosphate or calcium salts, preparing binary or ternary mixtures, the type of lipid used, and the addition or suppression of heparin or carnitine, etc.

The process must be standardised in order to guarantee that prepared mixtures will be stable. However, there is still no information on how to predict their stability with any degree of precision, particularly for ternary mixtures. For that reason, any change applied may trigger a destabilisation process that places patient safety at risk.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hernandez.carpra@gva.es (C. Hernández Prats).

We describe a case of a ternary paediatric parenteral nutrition admixture in which creaming was observed. We indicate the factors that gave rise to this phenomenon and the measures taken to avoid it.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La nutrición parenteral (NP) «todo en uno» presenta ventajas frente a las mezclas binarias. Sin embargo, su uso en pediatría está menos extendido que en adultos por las características particulares de estas unidades nutrientes: menor volumen, mayor aporte de electrolitos, fundamentalmente calcio y fosfato, menor concentración de aminoácidos, presencia de heparina, etc. Por lo tanto, la preparación en forma de mezcla ternaria debe realizarse únicamente cuando la estabilidad de la emulsión está garantizada.

Todo ello hace que la prescripción y elaboración de nutrición parenteral pediátrica (NPP) en España esté sujeta a una gran variabilidad. Por este motivo, la estandarización de procedimientos se ha convertido en un objetivo prioritario para la práctica médica y farmacéutica, lo cual se ha traducido en la elaboración de documentos de consenso y guías de diferentes sociedades científicas¹⁻³. A pesar de esto, todavía se producen problemas de estabilidad que pueden afectar a la seguridad de nuestros pacientes.

Exponemos un caso en el que se produjo desestabilización de una mezcla ternaria para NPP y describimos las medidas adoptadas para evitar que, en lo sucesivo, aparecieran fenómenos similares a este.

Descripción del caso

Recién nacida pretérmino (32 semanas de gestación) y 1.290 g que, por prematuridad y bajo peso requirió NP. Los aportes diarios iniciales fueron: aminoácidos 1,6 g/kg, lípidos 1 g/kg, hidratos de carbono 8,64 g/kg, calcio 2 mEq/kg y un volumen de 80 ml/kg. La paciente era portadora de un catéter epicutáneo (catéter venoso central de inserción periférica).

La NPP fue elaborada en cabina de flujo laminar horizontal por el servicio de farmacia, siguiendo los protocolos establecidos. Al día siguiente, desde el servicio de pediatría, se comunicó que la unidad nutriente preparada había sido descartada por haberse producido una «precipitación» mientras se administraba al paciente. En el momento en el que se objetivó este hecho, se retiró la nutrición y se le administró una nueva preparación estándar pediátrica cuya composición está consensuada entre los 2 servicios. Tras la investigación del hecho, se constató que se había producido una separación de fases en la que los lípidos habían quedado arriba y la mezcla de glucosa y proteínas abajo. La mezcla, como caracteriza a todo proceso de *creaming*, se homogeneizaba con un movimiento suave aunque luego, en reposo, volvía a producirse la separación.

En este momento, y mientras se investigaban las posibles causas, se decidió elaborar las unidades siguientes en forma de mezclas binarias de glúcidos y aminoácidos por un lado y lípidos por otro, con el fin de que no se volviera a repetir un fenómeno similar.

La niña recibió NP durante 12 días y no sufrió ninguna complicación derivada del proceso de desestabilización. Fue dada de alta mes y medio después con 2.140 g de peso.

Discusión

La prescripción y la elaboración de la NPP, a diferencia de la NP en adultos, está sujeta a una gran variabilidad. Así queda reflejado en la encuesta publicada por Moreno Villares et al.⁴. En este trabajo se demuestra la falta de consenso en cuanto a la preparación en forma de mezclas ternarias o binarias, el tipo de lípidos utilizado, las sales de fosfato empleadas (orgánicas o inorgánicas), la periodicidad en cuanto a la adición de vitaminas y oligoelementos (diario o alterno) y el empleo de heparina, carnitina, filtros y bolsas de fotoprotección.

En nuestro hospital, hasta hace unos 6 meses, la NPP se preparaba en forma de mezclas binarias. Sin embargo, decidimos preparar mezclas ternarias por las ventajas que presenta la NP «todo en uno» frente a la mezcla binaria: menor manipulación, solo precisan una bomba de administración, suponen menor gasto de material fungible y de personal, además de que disminuyen el riesgo de contaminación microbiológica.

Hay varios puntos críticos en la elaboración de la NP que se revisaron con el fin de determinar el o los causantes de la desestabilización. Entre ellos el orden de adición de los componentes, que ya estaba establecido de la forma siguiente: 1) solución de aminoácidos; 2) glucosa; 3) cationes monovalentes (sodio, potasio, en caso de que la nutrición requiera fosfato se aditivará en primer lugar para separarlo lo máximo posible del calcio); 4) magnesio, y 5) calcio y vitaminas hidrosolubles. Finalmente, se incorpora la emulsión lipídica junto con las vitaminas liposolubles a la mezcla de aminoácidos, glucosa y electrolitos³. En el caso que nos ocupa se había cumplido estrictamente el orden establecido.

Otro factor crítico son las sales de calcio y fosfato empleadas. En nuestro hospital se usan sales orgánicas de calcio e inorgánicas de fosfato. Para evitar fenómenos de precipitación se aportan los fosfatos hasta el límite que asegure la estabilidad de la mezcla. Para confirmar la ausencia de precipitación utilizamos nomogramas que están incorporados en nuestro programa de gestión de nutrición parenteral (Multicomp®)⁵, así como ecuaciones que establecen los límites máximos de calcio orgánico y fosfato inorgánico en función de la concentración de aminoácidos³.

En el caso expuesto, a pesar de que la concentración de calcio en la mezcla era alta (28,6 mEq/l), no había riesgo de precipitación ya que no se adicionó fosfato.

También existe un aditivo recomendado en cuanto al porcentaje de glúcidos, lípidos y aminoácidos aportados. En nuestro caso los valores eran: 12,3% de glúcidos (5-35%), 1,42% de lípidos (1,5-5%) y 2,3% de aminoácidos (2-5%). Todos los niveles estaban dentro del rango recomendado a excepción de los lípidos. La concentración de éstos se encontraba por debajo de los límites establecidos porque existía sospecha de isoinmunización RH y riesgo de hiperbilirrubinemia (que al final no se confirmó). Además, los lípidos empleados fueron de cadena larga (Intralipid®), con los que si bien se cuenta con muchos años de experiencia de uso, tanto en adultos como en niños, la tendencia actual es sustituirlos por nuevas formulaciones como las que incorporan aceite de oliva, lípidos estructurados, MCT/LCT, o las basados en mezclas de soja, oliva, pescado y MCT. Estas formulaciones presentan ventajas frente a las mezclas ya conocidas. Entre ellas destacan una mayor estabilidad en las emulsiones de nutrición parenteral, una menor generación de peróxidos y una disminución en la producción de ácido araquidónico y sus derivados proinflamatorios^{6,7}. Todo esto nos hizo pensar que los lípidos podían ser el factor desencadenante. Sin embargo, hicimos una nueva NP con las mismas características que la que originó el problema pero, transcurridas 24 h a temperatura ambiente, no experimentó ningún fenómeno de separación de fases.

Se pensó entonces en que el factor podía aparecer después de su elaboración en farmacia. Tras hablar con el personal de pediatría, se constató que a todas las NP se les incorporaba heparina sódica en dosis de 1 U/ml, hecho que consideramos desencadenante de la desestabilización. Para corroborar nuestras sospechas se elaboraron en el servicio de farmacia varias bolsas de NPP con diferente composición que fueron colocadas en el sistema de infusión que emplea el servicio de pediatría durante 24 h: 1) NPP con misma composición que la original; 2) NPP con misma composición que la original y heparina sódica (1 U/ml), y 3) NPP con misma composición que la original y heparina sódica (1 U/ml) pero sin calcio. En la única en la que se produjo desestabilización fue en la mezcla número 2, lo que demostró que el *creaming* se producía por la presencia de calcio y heparina.

La adición de heparina a la NP es un tema controvertido⁸. Las razones que se han postulado para su uso son diversas. Entre ellas se encuentran la posible disminución de tromboflebitis y tromboembolia, mejora de la tolerancia a los lípidos y el aumento de la duración de los catéteres intravenosos, de suma importancia en pacientes pediátricos. Sin embargo, parece que el suplemento diario de heparina a concentraciones entre 0,5-1 U/ml no está recomendado. Las razones argumentadas en este sentido son varias. Por un lado es que a pesar de que el uso de heparina puede incrementar la actividad de la lipoproteín lipasa, y con ello la tolerancia a los lípidos, al mismo tiempo produce una mayor liberación de ácidos grasos libres que puede que el recién nacido no sea capaz de metabolizar^{9,10}. Pero el principal problema es la adición de heparina a una NP con lípidos y calcio es la posibilidad de desestabilización de la emulsión lipídica. Este hecho se produce por la interacción de cargas negativas de la heparina con las cargas positivas de los iones calcio en

la superficie de las gotículas de grasa lo que supondría la separación de fases en la mezcla¹¹.

Con el fin de evitar este problema planteamos la posibilidad de dejar de añadir heparina a la NPP pero, dadas las discrepancias que existen sobre el tema, se decidió mantener. Así pues, parece muy arriesgado añadir heparina a mezclas ternarias que contengan calcio con lo que decidimos volver a usar la mezcla binaria. Respecto a los lípidos, recientemente la farmacopea estadounidense ha establecido límites en cuanto al tamaño de la gotícula de grasa en las emulsiones. Así, la media del diámetro de la gota lipídica debe ser < 500 nm y el porcentaje de gotas mayores de 5 µm debe ser menor al 0,05%. Fuera de estos límites, la incidencia de hipertrigliceridemia en niños prematuros aumenta, así como la probabilidad de generar mezclas ternarias inestables¹².

Estos datos, junto con las ventajas en cuanto a menor peroxidación lipídica, modulación de la respuesta inflamatoria frente a la agresión, poca toxicidad sobre el sistema inmunitario y menor generación de mediadores celulares proinflamatorios, hizo que cambiásemos la formulación de LCT a una nueva emulsión de las comercializadas recientemente en España (combinación de soja, oliva, pescado y MCT). Aun así, dado que los lípidos y la heparina entran en contacto dentro del sistema de administración, hay que considerar la longitud de éste a partir del momento en que se unen las soluciones, intentando que sea lo más corto posible, porque la desestabilización puede producirse en el mismo sistema.

Creemos que este fenómeno no se había evidenciado antes porque en esta unidad nutriente en particular concurrían varios factores que contribuían a la desestabilización: concentración baja de lípidos, pequeño volumen y gran aporte de calcio.

En la figura 1 se aprecia el fenómeno de *creaming* que apareció en la NPP. En este caso el proceso de desestabilización todavía era reversible con agitación suave, pero los agregados ya se habían desplazado hacia la parte superior de la mezcla por su menor densidad. No hubo ninguna consecuencia para la paciente en parte por la retirada de la mezcla de forma inmediata y por el empleo de filtros durante la administración. En nuestro hospital utilizamos de forma sistemática filtros de 1,2 µm (PALL Lipipor NEO) para la administración de NPP que se sitúan entre el sistema conectado a la bolsa de nutrición y el catéter que tiene insertado el paciente. Estos filtros evitan el paso de restos particulados inadvertidos, aire atrapado, contaminantes microbianos o gotas de lípidos grandes que pudieran generarse.

De forma periódica se publican guías y documentos de consenso elaborados por sociedades científicas sobre la prescripción y preparación de NPP que son de gran utilidad para los profesionales que nos dedicamos a este campo. Sin embargo, a pesar de tener muy protocolizada la preparación de NPP, nunca estamos exentos de que se produzca un fenómeno como este que comprometa la seguridad de nuestros pacientes ya que todavía existen temas en los que la falta de consenso es clara. Creemos que, como en nuestro caso, es indispensable una colaboración estrecha entre los servicios de pediatría y farmacia. De esta forma, cambios introducidos en la práctica clínica pueden ser valorados previamente con el fin de que no alteren la calidad de la NPP.



Figura 1 Creaming por heparina en NPP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Pilar Gomis Muñoz sus valiosas recomendaciones a la hora de valorar los factores desencadenantes del proceso de creaming en este caso.

Al Dr. José Noé Navarro Polo por iniciarnos, con su amplia experiencia y conocimientos, en el apasionante reto de la Nutrición Parenteral.

Bibliografía

1. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp.* 2007;22:710–9.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunte J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, ESPGHAN, ESPR. 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 and Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 2:S1–4.
3. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñero Corrales G, et al. Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. En representación del Grupo de Nutrición de SENPE-SEFH. *Farm Hosp.* 2009;33 Supl 1:81–107.
4. Moreno Villares JM, Fernández-Shaw Toda C, Muñoz García MJ, Gomis Muñoz P. Encuesta sobre la variabilidad en la elaboración de la nutrición parenteral en pediatría. *Nutr Hosp.* 2002;251–5.
5. Roncher-Oms CL, Jiménez NV, Peiró J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr.* 1995;14:373–80.
6. Alonso Pérez L, Fernández Vázquez A, Gomis Muñoz P, Voreno Villares JM. Emulsiones lipídicas intravenosas en nutrición parenteral pediátrica. *Acta Pediatr Esp.* 2009;67:387–92.
7. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Nehne J, Niemann W, Bristrian BR. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr.* 2001;20:151–7.
8. Gomis Muñoz P, Fernández-Shaw C, Moreno Villares JM. Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes. *Farm Hosp.* 2002;26:41–8.
9. Fusch C, Bauer K, Bohles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, et al. Neonatology/Paediatrics. Guidelines on Parenteral Nutrition. Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;1:1612–3174.
10. Berkow SE, Spear ML, Stahl GE, Gutman A, Polin RA, Pereira GR, et al. Total parenteral nutrition with intralipid in premature infant receiving TPN with heparin: effect on plasma lipolytic enzymes, lipids and glucose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987;6:581–8.
11. Raupp P, von Kries R, Schmidt E, Pfahl HG, Gunther O. Incompatibility between fat emulsion and calcium plus heparin in parenteral nutrition of premature babies. *Lancet.* 1988;26:700.
12. Driscoll DF, Bistrian BR, Demmelmair H, Koletzko B. Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipid emulsions in neonatology. *Clin Nutr.* 2008;27:497–503.