



## Trabajo Original

Nutrición artificial

### Precipitado negro en nutrición parenteral

*Black precipitate in parenteral nutrition*

María Arrieta Loitegui<sup>1</sup>, Pilar Gomis Muñoz<sup>1</sup>, Cristian Rosas Espinoza<sup>1</sup>, Aitor Delmiro Magdalena<sup>2</sup> y José Miguel Ferrari Piquero<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Farmacia y <sup>2</sup>Bioquímica Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### Resumen

**Introducción:** durante la infusión de una nutrición parenteral sin lípidos se observó un precipitado negro en el filtro. Hay hallazgos similares publicados en los que se han detectado cobre y azufre (proveniente de la cisteína) en la composición del precipitado.

**Objetivo:** comprobar que la cisteína y el cobre intervienen en la formación del precipitado.

**Métodos:** se tomaron muestras de la solución de nutrición parenteral antes y después de su paso por el filtro. Se analizaron en ambas muestras las concentraciones de aminoácidos mediante cromatografía de intercambio iónico y derivatización post-columna con ninhidrina en un equipo Biochrom 30 y las de cobre mediante espectrometría de absorción atómica en un equipo PerkinElmer AAnalyst™ 200.

**Resultados:** las concentraciones de cisteína y cobre en la solución disminuyeron en un 29,3% y 75,9%, respectivamente.

**Conclusiones:** la disminución de las concentraciones de cisteína y cobre en la solución filtrada sugieren que ambos están involucrados en la formación del precipitado negro observado en el filtro.

#### Palabras clave:

Nutrición parenteral.  
Precipitación química. Filtración.  
Cobre. Cisteína.  
Aminoácidos.

### Abstract

**Introduction:** a black precipitate was observed in the filter during the infusion of a parenteral nutrition without lipids. There are similar findings published in which copper and sulphur (from cysteine) were found in the composition of the precipitate.

**Objective:** to determine if copper and cysteine are involved in the formation of the precipitate.

**Methods:** samples of the parenteral nutrition solution were taken before and after its passage through the filter. Amino acids concentrations were analysed in both samples by ion exchange chromatography and post-column derivatization with ninhydrin in a Biochrom 30 device. Copper concentrations were measured by atomic absorption spectrometry in a PerkinElmer AAnalyst™ 200 device.

**Results:** a decrease in cysteine concentration of 29.3% was found. The concentration of copper decreased by 75.9%.

**Conclusions:** the decrease in the concentrations of cysteine and copper in the filtered solution suggest that both are involved in the formation of the black precipitate observed in the filter.

#### Key words:

Parenteral nutrition. Chemical precipitation. Filtration. Copper. Cysteine. Amino acids.

Recibido: 15/09/2018 • Aceptado: 15/04/2019

Arrieta Loitegui M, Gomis Muñoz P, Rosas Espinoza C, Delmiro Magdalena A, Ferrari Piquero JM.  
Precipitado negro en nutrición parenteral. Nutr Hosp 2019;36(4):753-757

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02311>

#### Correspondencia:

Pilar Gomis Muñoz. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avenida de Córdoba, s/n. 28041 Madrid  
e-mail [pilar.gomis@salud.madrid.org](mailto:pilar.gomis@salud.madrid.org)

## INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) aporta tanto macronutrientes (hidratos de carbono, aminoácidos y lípidos) como micronutrientes (electrolitos, oligoelementos y vitaminas). La composición de las mezclas de NP es variable para asegurar que se cubren los requerimientos nutricionales de cada paciente y compleja, al contener muchos compuestos químicos distintos. Por ello, se pueden producir procesos de desestabilización o degradación de sus componentes, o incluso interacciones químicas entre los mismos. Es común que en estas mezclas de NP pueda haber partículas provenientes de las soluciones utilizadas en su propia elaboración o formadas después, durante el almacenaje o administración. Se han reportado muertes por embolia pulmonar debido a la infusión de soluciones de NP con precipitados (1). Por ello se recomienda administrar las NP con un filtro de 0,2 micras si no contienen lípidos o de 1,2 micras en caso de que sí los contengan (2). Además, el uso de filtros se ha asociado con una menor incidencia de flebitis y una vida más larga de la vía periférica (3,4).

Para garantizar la estabilidad de las mezclas de NP, las principales sociedades españolas implicadas en la nutrición artificial elaboraron un documento de consenso en el que se especifican una serie de recomendaciones que las mezclas de NP deben cumplir (5). Es labor del farmacéutico comprobar que la concentración de los distintos productos está dentro de los márgenes de seguridad antes de la preparación de la NP.

Durante la infusión de una nutrición parenteral sin lípidos en un paciente adulto en nuestro centro se observó la aparición de un precipitado de color negro en el filtro de administración (Fig. 1). Esta NP cumplía con las recomendaciones recogidas en el documento de consenso. Existen estudios recientes que también describen la retención de precipitados oscuros en los filtros de administración (6-10). En ellos se identifica un compuesto con un elevado contenido en cobre y en azufre, probablemente debido a la reacción del cobre con aminoácidos ricos en azufre, como la cisteína. En un estudio previo, modificamos los componentes de la NP en la que se produjo el precipitado para identificar qué componentes podrían estar implicados en su formación. Encontramos que no se producía oscurecimiento del filtro cuando retirábamos la solución de oligoelementos o cuando cambiábamos la solución



**Figura 1.**

Precipitado negro en el filtro en la NP del primer estudio.

de aminoácidos a otra que no aportaba cisteína. Las referencias citadas motivaron que en los análisis nos centráramos en este aminoácido y oligoelemento.

El objetivo principal de nuestro estudio es confirmar que la cisteína y el cobre están implicados en la formación del precipitado encontrado. El objetivo secundario es conocer la concentración del resto de aminoácidos antes y después de la filtración.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se preparó una nutrición parenteral siguiendo el protocolo de nuestro hospital con 1.625 ml de volumen y la siguiente composición: aminoácidos 100 g, glucosa 150 g, sodio 173 mEq, potasio 60 mEq, cloruro 217 mEq, magnesio 15 mEq, calcio 15 mEq, fósforo 18,63 mmol, vitaminas y oligoelementos. La solución de oligoelementos empleada fue Addamel<sup>®</sup>, que aporta 127 µg de cobre por cada ml. Como solución de aminoácidos se usó Tauramin<sup>®</sup> 10%, que contiene 0,5 g de cisteína/cistina por cada litro.

Inmediatamente después de su preparación, la solución fue filtrada con un filtro de 0,2 µm por caída libre. Se tomaron muestras de la solución de NP antes y después de su paso por el filtro. Las muestras se analizaron mediante cromatografía de intercambio iónico y derivatización post-columna con ninhidrina en un equipo Biochrom 30 para determinar las concentraciones de cisteína y con un equipo PerkinElmer AAnalyst<sup>™</sup> 200 de espectrometría de absorción atómica para medir la cantidad de cobre.

Se calculó el porcentaje de los aminoácidos, incluyendo la cisteína, y del cobre respecto a la concentración anterior a la filtración.

Al obtener variaciones no esperadas de algunas concentraciones de aminoácidos y al indicarnos en el Servicio de Bioquímica que iban a comprar un equipo nuevo, repetimos el análisis. La composición de la NP elaborada fue idéntica a la anterior a excepción del volumen (1.605 ml), sodio (105 mEq), cloruro (149 mEq) y la fuente de oligoelementos que fue el Supliven<sup>®</sup>. Inmediatamente después de su preparación, la solución fue filtrada con un filtro de 0,2 µm. Se analizaron muestras de la NP tomadas antes y después del paso por el filtro. Además, se analizó una muestra de Tauramin<sup>®</sup> 10%. La técnica fue también cromatografía de intercambio iónico y derivatización post-columna con ninhidrina, pero el equipo utilizado fue un Biochrom 30+ que se diferenciaba del anterior en determinar niveles de cistina en vez de cisteína.

## RESULTADOS

Las concentraciones de cobre disminuyeron en un 75,9%, pasando de 31,6 µg/dl antes del filtro a 7,6 µg/dl después del filtro.

Las concentraciones de aminoácidos teóricas del Tauramin<sup>®</sup> 10% y las halladas en el segundo análisis fueron similares excepto los aminoácidos cistina, aspártico y lisina (Tabla I). Las concentraciones de aminoácidos se asemejaron más a las teóricas en segundo estudio que en el primero (Tabla II).

En el primer análisis, las concentraciones de aminoácidos antes y después del filtrado fueron muy similares con excepción de la

**Tabla I.** Concentraciones de aminoácidos en micromol/l del Tauramin® 10% y porcentaje de las concentraciones analizadas respecto a las teóricas

micromol/l	Teórico	Segundo estudio	% teórico
Isoleucina	38.118,47	37.050,00	97,20
Leucina	60.989,56	59.870,00	98,16
Lisina	51299,59	51.740,00	100,86
Metionina	23.456,87	24.210,00	103,21
Fenilalanina	33.294,99	33.908,00	101,84
Treonina	37.777,03	38.090,00	100,83
Triptófano	8.813,59	9.360,00	106,20
Valina	58.749,48	61.340,00	104,41
Histidina	25.781,50	24.300,00	94,25
Cisteína	4126,77		
Cistina		130,00	
Tirosina	1.931,67	2.070,00	107,16
Alanina	101.021,44	99.540,00	98,53
Arginina	57.405,28	58.240,00	101,45
Prolina	69.486,67	66.930,00	96,32
Serina	47.578,27	47.740,00	100,34
Glicina	106.567,20	98.120,00	92,07
Acidoaspártico	15.026,30	11.580,00	77,06
Acidoglutámico	59.131,38	62.380,00	105,49
Taurina	11.985,62	12.340,00	102,96

cisteína y la tirosina, en las que se observó una disminución de la concentración del 29,3% y del 19%, respectivamente (Tabla III). En el segundo, las concentraciones de aminoácidos antes y después del filtrado fueron también muy similares con excepción de la cistina, que aumentó un 55% (Tabla IV).

## DISCUSIÓN

En el primer análisis las concentraciones de aminoácidos encontradas varían mucho respecto a las teóricas. Esto podría ser debido a la demora en el análisis de las muestras, ya que estas estuvieron a temperatura ambiente y sin fotoprotección durante varios días antes del análisis. Algunos autores han descrito degradación de aminoácidos en nutriciones parenterales binarias dejadas a temperatura ambiente durante largos periodos de tiempo (11). El segundo análisis, donde las concentraciones son más similares a las teóricas, se hizo inmediatamente después de la preparación.

Llama la atención que en la mayoría de los aminoácidos estudiados en el segundo análisis, el porcentaje respecto a las concentraciones teóricas sea mayor al 100%. Esto pudiera ser debido a que en la preparación de la nutrición parenteral se introdujo el contenido de la botella de 1.000 ml de Tauramin® 10%, pero

**Tabla II.** Porcentaje de las concentraciones teóricas en las soluciones iniciales

	Primer análisis	Segundo análisis
Isoleucina	78,19	102,91
Leucina	44,48	104,66
Lisina	56,97	106,94
Metionina	78,12	108,45
Fenilalanina	73,45	107,45
Treonina	76,88	106,43
Triptófano	89,92	105,80
Valina	72,76	110,07
Histidina	80,35	100,54
Cisteína	23,29	
Tirosina	127,02	103,86
Alanina	38,36	106,27
Arginina	72,64	107,22
Prolina	102,30	102,00
Serina	69,49	105,96
Glicina	34,49	104,97
Aspártico	74,92	81,39
Glutámico	73,33	111,37
Taurina	85,57	108,60

no se midió exactamente el contenido y en la fabricación está permitido que el contenido sea hasta un 10% superior al nominal. La cisteína, en el primer análisis, además de ser el aminoácido con mayor disminución respecto a la concentración teórica, es el que más disminuye al filtrar la solución. Es una contrariedad que no hayamos podido determinar la cisteína en el segundo análisis. Si tomamos la concentración de cistina, a partir del análisis del Tauramin® 10% (81  $\mu\text{mol/l}$ ), esta cantidad aumenta mucho en la nutrición parenteral inicial (180  $\mu\text{mol/l}$ ) y más todavía después de la filtración (280  $\mu\text{mol/l}$ ). Esto sugiere que existe oxidación de cisteína a cistina, ya que la cisteína en presencia de oxígeno y a pH neutro o ligeramente alcalino pasa a cistina en una reacción reversible dependiente del pH.

La disminución de cisteína y cobre indica que estos dos componentes con gran probabilidad estén involucrados en la formación del precipitado. En la mayoría de los casos descritos previamente en la literatura se estudian NP pediátricas (7-9). Las soluciones de aminoácidos utilizadas en pediatría contienen cisteína, aminoácido que se considera esencial en niños prematuros (12). En nuestro caso, el hallazgo ocurrió en una nutrición parenteral de adulto preparada con una solución de aminoácidos que, a diferencia de otras soluciones habitualmente utilizadas en pacientes adultos, contiene también cisteína.

Thibault, en su caso, utiliza como fuente de aminoácidos Prime-ne®, solución de aminoácidos pediátrica de Baxter® (7).

**Tabla III.** Primer análisis: concentraciones detectadas de aminoácidos en la mezcla de NP antes y después del filtrado

	Concentración antes del filtro (µmol/l)	Concentración después del filtro (µmol/l)	Porcentaje detectado del inicial
Isoleucina	18.340,92	18.301,03	99,78
Leucina	16.696,10	16.300,83	97,63
Lisina	17.984,85	17.984,81	100,00
Metionina	11.276,38	11.391,30	101,02
Fenilalanina	15.049,43	14.982,78	99,56
Treonina	17.872,06	17.768,80	99,42
Triptófano	4.877,16	4.938,11	101,25
Valina	26.304,12	26.276,93	99,90
Histidina	12.747,36	12.719,58	99,78
Cisteína	591,43	418,28	70,72
Tirosina	1.509,93	1.222,98	81,00
Alanina	23.844,30	23.706,85	99,42
Arginina	25.662,16	25.688,85	100,10
Prolina	43.745,36	43.771,40	100,06
Serina	20.345,27	20.345,49	100,00
Glicina	22.615,41	22.755,41	100,62
Acido aspártico	6.928,08	6920,03	99,88
Acido glutámico	26.685,51	26.723,48	100,14
Taurina	6.311,53	6.287,88	99,63

**Tabla IV.** Segundo análisis: concentraciones detectadas de aminoácidos en la mezcla de NP antes y después del filtrado

	Concentración antes del filtro (µmol/l)	Concentración después del filtro (µmol/l)	Porcentaje detectado del inicial
Isoleucina	24.440	24.900	101,88216
Leucina	39.770	40.620	102,137289
Lisina	34.180	34.820	101,87244
Metionina	15.850	16.180	102,082019
Fenilalanina	22.290	22.710	101,884253
Treonina	25.050	25.510	101,836327
Triptófano	5.810	5.970	102,753873
Valina	40.290	41.120	102,060065
Histidina	16.150	16.430	101,733746
Cistina	180	280	155,555556
Tirosina	1.250	1.270	101,6
Alanina	66.890	68.180	101,928539
Arginina	38.350	39.060	101,851369
Prolina	44.160	45.070	102,060688
Serina	31.410	32.000	101,878383
Glicina	69.700	70.960	101,807747
Acido aspártico	7.620	7.790	102,230971
Acido glutámico	41.030	41.860	102,02291
Taurina	8.110	8.260	101,849568

Las concentraciones de las soluciones de NP donde encuentra estos precipitados tienen un rango de entre 1 y 4,3 mcg/ml de cobre y de entre 2,8 y 5 mg/ml de cisteína, que son considerablemente mayores a las teóricas de nuestra solución de NP (0,78 mcg/ml de cobre y 0,3 mg/ml de cisteína).

Foinard y cols., también utilizando Primene® como fuente de aminoácidos, encuentran precipitados negros similares a los nuestros. En sus exhaustivos estudios con nutriciones parenterales pediátricas que contenían concentraciones de entre 1,2 y 2,68 mcg/ml de cobre y de 0,77 a 1,72 mg/ml de cisteína, hallan también una disminución de la concentración de cisteína en la solución filtrada con respecto a la previa. Describen una disminución de la concentración de cisteína a tiempo 0 frente al valor teórico, lo que coincide con nuestro estudio, donde la concentración de cisteína ya estaba disminuida en la muestra tomada antes de la filtración. Las concentraciones de los demás aminoácidos son en su mayoría cercanas al 100% y nunca inferiores al 80% de las concentraciones teóricas, menos la fenilalanina y la metionina que son ligeramente inferiores al 80%. Además del aminograma, también estudian la composición de los precipitados del filtro por espectroscopia de dispersión y encuentran que los elementos predominantes en los conglomerados formados son el cobre y el azufre (8).

Hanff y cols. describen oscurecimiento de filtros con concentraciones de 0,51 a 0,72 mcg/ml de cobre y de 0,53 a 0,59 mg/ml de cisteína, concentraciones más similares a las encontradas en nuestro caso. También utilizan Primene® como solución de aminoácidos. Observaron esta precipitación tras el cambio de la solución de oligoelementos de Peditrace® a Addamel®. El cambio se produjo con el objetivo de aumentar los aportes de hierro en pacientes que iban a mantener la NP de forma crónica. A su vez, Addamel® contiene cantidades más elevadas de cobre. El problema se resolvió cambiando otra vez a Peditrace® o disminuyendo el aporte de oligoelementos (9).

Por el momento, no conocemos las implicaciones clínicas que podría tener este hallazgo. Sin embargo, con base en la bibliografía disponible, no parece recomendable la infusión de gran cantidad de partículas al torrente circulatorio (1-4,13). A pesar de ello, el uso de filtros en la administración no es una práctica habitual en todos los hospitales, por lo que la aparición indesea-

da de este tipo de compuestos ha podido pasar desapercibida. Además, los lípidos que habitualmente suelen contener las NP pueden dificultar su detección debido a la coloración blanca que adquiere la mezcla.

En conclusión, los hallazgos encontrados en nuestro análisis sugieren que el precipitado es un compuesto que contiene cisteína y cobre. Sería necesario realizar más estudios para conocer qué variables de la preparación y composición de la NP favorecen el mecanismo de formación de dicho precipitado. La utilización de filtros en la administración de al NP es fundamental para evitar el paso de estos precipitados al paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN* 1989;13(2):209-13.
2. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1996;11(2):59-65.
3. Allcutt DA, Lort D, McCollum CN. Final inline filtration for intravenous infusions: a prospective hospital study. *Br J Surg* 1983;70(2):111-3.
4. Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med* 1985;312(2):78-82.
5. Grupo de Nutrición de SENPE-SEFH. Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp* 2009;33:81-107.
6. Bates CG, Greiner G, Gegenheimer A. Precipitate in admixtures of new amino acid injection. *Am J Hosp Pharm* 1984;41(7):1312-6.
7. Thibault M. Possible incompatibility between amino acids and copper in solutions for pediatric parenteral nutrition. *Can J Hosp Pharm* 2014;67(2):160-4.
8. Foinard A, Perez M, Barthélémy C, Lannoy D, Flamein F, Storme L, et al. In vitro assessment of interaction between amino acids and copper in neonatal parenteral nutrition. *JPEN* 2016;40(6):827-34.
9. Hanff LM, Van Westerop JJM, Koch BCP, De Koning BAE. Incompatibility of trace element copper with amino acids in paediatric parenteral nutrition. *Eur J Hosp Pharm* 2015. DOI: 10.1136/ejhp-2015-000666
10. Allwood MC, Martin H, Greenwood M, Maunder M. Precipitation of trace elements in parenteral nutrition mixtures. *Clin Nutr* 1998;17(5):223-6.
11. Cardona D, Cervera M, Fernández M, Gomis P, Martínez MJ, Rodríguez J, et al. Grupo de Nutrición de la SENPE-SEFH. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp* 2009;33(Supl 1):81-107.
12. Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Timmerman M, Langer K, Carnielli VP, Sauer PJ. Amino acid solutions for premature neonates during the first week of life: the role of N-acetylcysteine and N-acetytyrosine. *JPEN* 1994;18:404-8.
13. Benlabeled M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38(2):173-80. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.04.003