



## Trabajo Original

Nutrición artificial

### Determinación de insulina en bolsas multicapa de nutrición parenteral

#### *Measurement of insulin in multilayer bags for parenteral nutrition*

Francisco Martínez de la Torre<sup>1</sup>, María Dolores Canales Siguero<sup>1</sup>, Rodrigo Julio Coloma Gutiérrez<sup>2</sup>, Mercedes Aramendi Ramos<sup>2</sup> y Pilar Gomis Muñoz<sup>1</sup>

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

### Resumen

**Introducción:** es habitual adicionar insulina de acción rápida a las bolsas de nutrición parenteral (NP) para el manejo de la hiperglucemia. Sin embargo, la insulina puede adsorberse en las bolsas de NP debido a interacciones electrostáticas.

**Objetivo:** determinar la estabilidad a 5 días y la influencia de la presencia de lípidos y de la concentración de insulina en las NP sobre la adsorción de insulina en las bolsas de NP.

**Método:** se elaboraron 7 NP con el mismo volumen y con una composición semejante exceptuando la presencia de lípidos, los micronutrientes y la concentración de insulina. Se determinó la insulina mediante un inmunoensayo inmunométrico de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Se tomaron muestras de 2 mL tras su preparación y en el día 5.

**Resultados:** en el día 1, la pérdida media de insulina fue del 15,26 % ( $\pm 7,08$ ) en las bolsas con lípidos y del 18,45 % ( $\pm 5,67$ ) ( $p = 0,60$ ) en las bolsas sin lípidos. El porcentaje de insulina perdido el día 5 en las NP con lípidos fue del 30,13 % ( $\pm 4,14$ ) y en las NP sin lípidos del 44,71 % ( $\pm 12,94$ ) ( $p = 0,052$ ). No se observó correlación entre la cantidad de insulina adicionada a las bolsas de NP y el porcentaje perdido de insulina entre el día 1 ( $\rho = -0,407$ ,  $p = 0,365$ ), ni el día 5 ( $\rho = -0,295$ ,  $p = 0,521$ ).

**Conclusiones:** hay un aumento de la adsorción de insulina en las bolsas de NP de etilvinilacetato (EVA) con el paso del tiempo. La presencia de lípidos en las bolsas disminuye la adsorción. Son necesarios más estudios para demostrar cuáles son los factores asociados a la adsorción de insulina en las bolsas de EVA.

#### Palabras clave:

Insulina regular.  
Nutrición parenteral.  
Adsorción de insulina.

### Abstract

**Introduction:** it is common to add rapid-acting insulin to parenteral nutrition (NP) bags for the management of hyperglycemia. However, insulin can be adsorbed in NP bags due to electrostatic interactions.

**Objective:** to determine the influence of the presence of lipids and of insulin concentration in NP bags on the adsorption of insulin in these bags, as well as its stability for 5 days.

**Method:** seven NP bags were prepared with the same volume and with a similar composition except for the presence of lipids and micronutrients, and insulin concentration. Insulin was determined by electrochemiluminescent immunoassay. Samples of 2 mL were taken after preparation and on day 5.

**Results:** on day 1, the mean loss of insulin was 15.26 % ( $\pm 7.08$ ) in the bags with lipids and 18.45 % ( $\pm 5.67$ ) ( $p = 0.60$ ) in the bags without lipids. The percentage of insulin lost by day 5 in the PN bags with lipids was 30.13 % ( $\pm 4.14$ ), and in the PN bags without lipids it was 44.71 % ( $\pm 12.94$ ) ( $p = 0.052$ ). No correlation was observed between the amount of insulin added to the PN bags and the percentage of insulin lost between day 1 ( $\rho = -0.407$ ,  $p = 0.365$ ) or day 5 ( $\rho = -0.295$ ,  $p = 0.521$ ).

**Conclusions:** there is an increase in insulin adsorption in NP EVA bags over time. The presence of lipids in the bags decreases adsorption. Further studies are needed to demonstrate the factors associated with insulin adsorption in EVA bags.

#### Keywords:

Regular insulin.  
Parenteral nutrition.  
Insulin adsorption.

Recibido: 01/12/2020 • Aceptado: 15/01/2021

*Conflicto de intereses:* los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Martínez de la Torre F, Canales Siguero MD, Coloma Gutiérrez RJ, Aramendi Ramos M, Gomis Muñoz P. Determinación de insulina en bolsas multicapa de nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2021;38(4):685-689

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03460>

#### Correspondencia:

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

## INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia es una complicación habitual de la nutrición parenteral (NP), siendo más frecuente en los pacientes con elevado índice de estrés, diabetes *mellitus* o intolerancia hidrocarbonada, aporte de glucosa mayor de 5 mg/kg/min y medicación hiperglucemiante como es el caso de los corticoides (1).

Probablemente, la hiperglucemia en pacientes con NP está mediada por la pérdida del efecto de las incretinas al administrar directamente glucosa en el torrente sanguíneo. La hiperglucemia puede aumentar la morbimortalidad, el riesgo de infecciones y la estancia hospitalaria (2).

Para el manejo de esta situación es frecuente adicionar insulina regular a las bolsas de NP, así como el empleo de una insulina de vida media larga, por vía subcutánea, como la insulina glargina. Ambos regímenes han demostrado tener una eficacia similar. Sin embargo, la adición de insulina regular a las bolsas de NP se ha relacionado con una menor tasa de hipoglucemias (3-5), mientras que el empleo de la insulina glargina consigue un mejor control metabólico tras la interrupción de la NP (5).

La insulina puede adsorberse en las paredes de las bolsas de NP fabricadas con etilvinilacetato (EVA), así como también en el vidrio. Se ha descrito que la adsorción de insulina en las bolsas de NP abarca un amplio rango, del 44 % al 95 % (6). Esta diferencia de adsorción puede deberse a múltiples factores, como la composición de la NP, el tiempo de contacto de la insulina con los materiales, la concentración de insulina y la temperatura (7-10).

El objetivo del estudio fue determinar la disponibilidad de la insulina en la NP mediante bolsas multicapa en función

de la presencia de lípidos y de la concentración de insulina en las NP, así como el porcentaje de insulina perdido en los 5 días siguientes a su preparación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se elaboraron siete bolsas de NP con idéntica composición a excepción de la concentración de insulina y la presencia de lípidos. Se elaboraron en una campana de flujo laminar horizontal según la práctica habitual del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, España).

Todas las NP se formularon con un volumen final de 1855 mL en bolsas EVA multicapa de 3500 mL. Las NP se prepararon con 85 g de proteína (Synthamin 14<sup>®</sup>, 1000 mL), 250 g de glucosa (glucosa 50 %, 500 mL), 50 g de lípidos (Smoflipid<sup>®</sup> 20 %, 250 mL o Lipoplus<sup>®</sup> 20 %, 250 mL), el preparado de electrolitos estándar —que contiene 75 mEq de sodio, 60 mEq de potasio, 15 mEq de calcio, 15 mEq de magnesio, 90 mEq de cloro y 75 mEq de acetato (Hyperlyte<sup>®</sup>, 75 mL)—, una solución de oligoelementos traza —que contiene 10 µg de cromo, 380 µg de cobre, 1,10 mg de hierro, 55 µg de manganeso, 130 µg de yodo, 950 µg de fluor, 19 µg de molibdeno, 79 µg de selenio y 5 mg de zinc (Supliven<sup>®</sup>, 10 mL)—, una solución de multivitaminas (Cernevit<sup>®</sup>, 5 mL), glicerofosfato sódico (Glycophos<sup>®</sup>, 15 mL) e insulina humana recombinante de acción corta (Actrapid<sup>®</sup>, 0,12 mL, 0,24 mL o 0,50 mL). Las NP sin grasa se formularon con 250 g de glucosa (glucosa 30 %, 500 mL y glucosa 40 %, 250 mL) y a la bolsa de NP sin oligoelementos ni vitaminas se adicionaron 15 mL de agua estéril (Tabla I).

**Tabla I.** Composición de smof50, smof24 y smof12 (mezclas elaboradas con Smoflipid<sup>®</sup>), NM50 (elaborada con Smoflipid<sup>®</sup> y sin micronutrientes), lipo50 (elaborada con Lipoplus<sup>®</sup>), NL50 y NL12 (mezclas elaboradas sin lípidos)

Componentes	Smof50	Smof 24	Smof12	Lipo50	NMN50	NL50	NL12
Volumen (mL)	1855	1855	1855	1855	1855	1855	1855
Glucosa (g)	250	250	250	250	250	250	250
Lípidos (g)	50	50	50	50	50	0	0
Presentación lipídica	Smoflipid <sup>®</sup>	Smoflipid <sup>®</sup>	Smoflipid <sup>®</sup>	Lipoplus <sup>®</sup>	Smoflipid <sup>®</sup>	-	-
Aminoácidos (g)	85	85	85	85	85	85	85
Sodio (mEq)	106,25	106,25	106,25	106,25	106,25	106,25	106,25
Potasio (mEq)	60	60	60	60	60	60	60
Cloro (mEq)	124	124	124	124	124	124	124
Magnesio (mEq)	15	15	15	15	15	15	15
Calcio (mEq)	15	15	15	15	15	15	15
Fosfato (mmol)	18,75	18,75	18,75	18,75	18,75	15	15
Solución de elementos traza (mL)	10	10	10	10	-	10	10
Solución multivitáminica (mL)	5	5	5	5	-	5	5
Agua estéril (mL)	-	-	-	-	15	-	-
Insulina recombinante de acción corta (UI)	50	24	12	50	50	50	12
Concentración teórica de insulina (UI/mL)	0,0270	0,0129	0,0065	0,0270	0,0270	0,0270	0,0065

Se tomaron muestras de 2 mL de las NP tras la preparación de las mismas (día 1) y al quinto día de su elaboración (día 5) debido a que, como práctica habitual del Servicio de Farmacia, se considera una estabilidad de 5 días (11-16). Durante ese tiempo, las NP se conservaron en condiciones de refrigeración (2-8 °C) y protegidas de la luz.

La concentración de insulina fue determinada por el Servicio de Bioquímica de nuestro hospital mediante un inmunoensayo inmunométrico de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en un analizador Cobas e801 (Roche Diagnostics, Elecsys Insulin, ref. 07027559190). El ensayo está estandarizado frente al primer estándar de referencia IRP 66/304 de la OMS (NIBSC). El inmunoensayo con electroquimioluminiscencia es capaz de detectar la insulina en soluciones heterogéneas como las utilizadas en la

NP. Se requirió una dilución previa de la muestra debido a la alta concentración de insulina en las bolsas.

Se usó la prueba de la "t" de Student para comparar la pérdida de insulina media obtenida en el tiempo entre las bolsas con y sin lípidos. Se calculó la correlación de Pearson para la variación de la concentración de insulina en función de la cantidad adicionada. Se utilizó el programa STATGRAPHICS Centurion XVI, Versión 16.2.04 (32-bits). Se consideró estadísticamente significativo todo valor de  $p < 0,05$ .

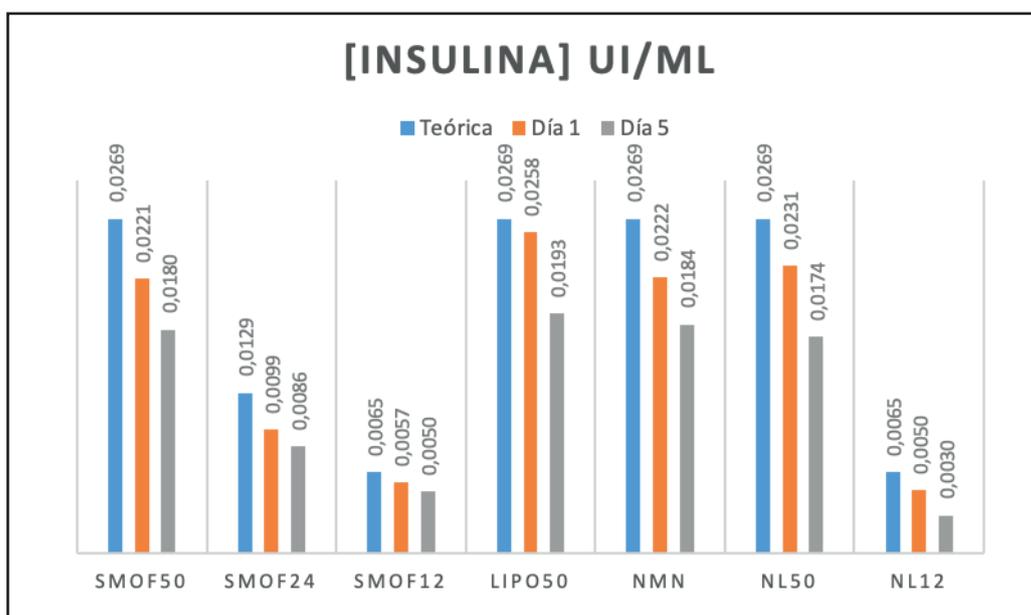
### RESULTADOS

Las concentraciones de insulina obtenidas en las bolsas de NP se recogen en la tabla II y la figura 1. El porcentaje medio de la

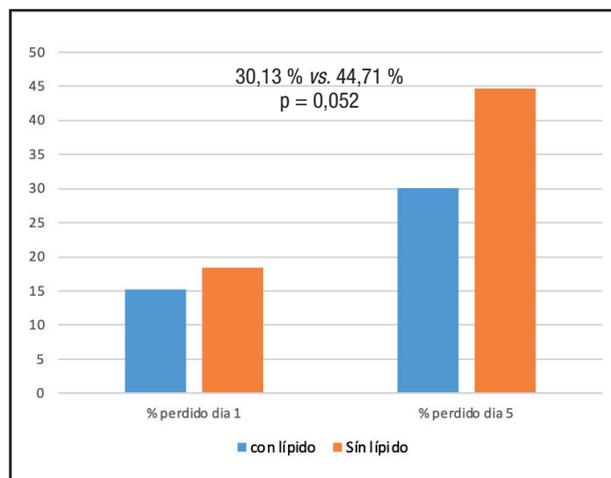
**Tabla II.** Concentración de insulina en las bolsas de nutrición parenteral

Bolsa	Concentración teórica (UI/mL)	Concentración en día 1 (UI/mL)	Porcentaje perdido en día 1 (%)	Concentración en día 5 (UI/mL)	Porcentaje perdido en día 5 (%)	Diferencia de concentraciones (UI/mL)	Diferencia de porcentajes perdidos (%)
Smof50	0,0270	0,0221	18,01	0,018	33,22	0,0041	15,21
Smof24	0,0129	0,00991	23,40	0,008599	33,54	0,001311	10,13
Smof12	0,0065	0,00567	12,35	0,004966	23,23	0,000704	10,88
Lipo50	0,0270	0,0258	4,28	0,0193	28,40	0,0065	24,11
NMN50	0,0270	0,0222	17,64	0,0184	31,74	0,0038	14,10
NL50	0,0270	0,0231	14,44	0,0174	35,45	0,0057	24,68
NL12	0,0065	0,00504	22,09	0,002999	53,64	0,002041	31,55

*Smof50, smof24 y smof12: mezclas elaboradas con Smoflipid®; NMN50: mezcla elaborada con Smoflipid® pero sin micronutrientes; lipo50: mezcla elaborada con Lipoplus®; NL50 y NL12: mezclas elaboradas sin lípidos.*



**Figura 1.** Concentración de insulina teórica en el día 1 y el día 5.



**Figura 2.**

Pérdida de insulina (%) los días 1 y 5 en las bolsas con lípidos y sin lípidos.

pérdida de insulina con respecto a la concentración teórica fue del 16,17 % ( $\pm 6,41$ ) el día 1 y del 34,29 % ( $\pm 9,48$ ) el día 5 ( $p < 0,05$ ). La media del porcentaje de insulina perdido entre el día 1 y el 5 es del 21,67 % ( $\pm 12,85$ ).

En las bolsas con lípidos, el porcentaje medio de insulina perdido en el día 1 fue del 15,26 % ( $\pm 7,08$ ); en las bolsas sin lípidos fue del 18,45 % ( $\pm 5,67$ ) ( $p = 0,60$ ). El porcentaje de insulina perdido en el día 5 en las NP con lípidos fue del 30,13 % ( $\pm 4,14$ ), y en las NP sin lípidos del 44,71 % ( $\pm 12,94$ ) ( $p = 0,052$ ).

No se observa ninguna correlación entre la cantidad de insulina adicionada a las bolsas de NP y el porcentaje perdido de insulina entre el día 1 ( $\rho = -0,407$ ,  $p = 0,365$ ) y el día 5 ( $\rho = -0,295$ ,  $p = 0,521$ ); es decir, el porcentaje de insulina perdido es independiente de la cantidad adicionada de insulina a las bolsas de NP.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se ha encontrado que el tiempo produce un aumento de la adsorción de la insulina, al igual que en otros estudios previos (8,9,11,12). Forchielli y cols. y Twardowski y cols. describen un aumento de la adsorción, aunque no significativo, y Christianson y cols. solo encuentran diferencias significativas en función del tiempo en las bolsas sin micronutrientes. Las diferencias observadas entre nuestro estudio y los estudios previos podrían explicarse por el periodo de tiempo analizado. Nosotros hemos estudiado la variación de la concentración de insulina durante 5 días, mientras que el resto de estudios lo hicieron durante un periodo de 24-72 h.

La mayor disminución de la concentración de insulina en las bolsas sin lípidos, aunque no significativa, podría deberse a que los componentes de la NP, como los micronutrientes o los lípidos, disminuyen la adsorción de la insulina en las paredes de los recipientes. El mecanismo postulado por el cual disminuirían esta

adsorción no está esclarecido y se han descrito diferentes hipótesis al respecto. Los componentes de la NP, como los lípidos y los micronutrientes, pueden adsorberse en las paredes de las bolsas, compitiendo con la insulina en la adsorción y, en consecuencia, disminuyendo la pérdida de insulina en las bolsas de NP. Otra hipótesis es la formación de complejos con la insulina, evitando así su adsorción en la bolsa. La insulina, al ser una molécula lipófila, quedaría atrapada en la fase lipídica de la NP, lo que impediría su interacción con las paredes de la bolsa (11,13). Forchielli y cols. describen una concentración de insulina despreciable en las bolsas sin lípidos desde el mismo momento de su preparación (8). Estos datos contrastan con nuestro estudio, a pesar de la similitud de la composición de las bolsas y de emplear el mismo ensayo analítico. También hay discrepancias con los resultados publicados por Stefan P. y cols., quienes reportan un porcentaje de insulina recuperado en las bolsas EVA de NP sin lípidos de entre el 87,8 % y el 94,8 % (14).

En nuestro estudio no se observa correlación alguna entre la insulina adicionada a las bolsas y la adsorción de insulina; sin embargo, otros autores obtienen diferentes resultados, probablemente por diferencias en la metodología: el tipo de recipiente utilizado, la técnica para la determinación de insulina empleada o la presencia de lípidos. Forchielli y cols. encuentran una correlación inversa entre estas dos variables, detectando una mayor concentración de insulina libre cuanto mayor es la cantidad adicionada a las bolsas de NP, lo que podría explicarse por la saturación de los puntos de adsorción. Sin embargo, Petty y cols. y Twardowski y cols. observan una mayor adsorción al aumentar la cantidad de insulina adicionada. En estos dos últimos estudios no se utilizaron lípidos.

No se aprecian notables diferencias en la concentración detectada ni en relación con el uso de Lipoplus®, ni en relación con el uso de micronutrientes, si bien es cierto que solo se estudió una bolsa compuesta por Lipoplus® y otra sin micronutrientes, por lo que sería necesario llevar a cabo más estudios para establecer la influencia del tipo de lípidos y de la presencia de micronutrientes.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el haber obtenido solo una muestra de cada bolsa de NP en el día 1 y 5, así como el número limitado de bolsas de NP estudiadas. Se analizaron solo muestras de NP, pero no de las paredes de las bolsas EVA. Tampoco se realizaron determinaciones intermedias tras la preparación de las bolsas y en el día 5, y se asumió una variación del pH despreciable.

Son necesarios más estudios para comprobar la influencia del tipo de lípidos y de la presencia de micronutrientes sobre la adsorción de insulina en las mezclas de NP preparadas en bolsas EVA. También sería interesante realizar más estudios para determinar si la correlación lineal entre la concentración de insulina y su adsorción es directamente proporcional solo en las bolsas sin lípidos.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren que hay un aumento de la adsorción de insulina en las bolsas EVA multicapa para NP con el paso

del tiempo. La presencia de lípidos en la bolsa de NP disminuye dicha adsorción, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Son necesarios más estudios para demostrar que otros factores están asociados a la adsorción de insulina en las bolsas EVA.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gomis P, Valero M de los Á. Capítulo 7: Nutrición parenteral. En: Tratado de Nutrición. 3a. Ed. Médica Panamericana; 2010.
- Vennard KC, Selen DJ, Gilbert MP. The management of hyperglycemia in non-critically ill hospitalized patients treated with continuous enteral or parenteral nutrition. *Endocr Pract* 2018;24(10):900-6. DOI: 10.4158/EP-2018-0150
- Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A, et al. Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy* 2015;35(2):148-57. DOI: 10.1002/phar.1546
- Truong S, Park A, Kamalay S, Hung N, Meyer JG, Nguyen N, et al. Glycemic Control in Adult Surgical Patients Receiving Regular Insulin Added to Parenteral Nutrition vs Insulin Glargine: A Retrospective Chart Review. *Nutr Clin Pract* 2019;34(5):775-82. DOI: 10.1002/ncp.10252
- Olveira G, Abuín J, López R, Herranz S, García-Almeida JM, García-Malpartida K, et al. Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic inpatients, a multicenter randomized clinical trial: INSUPAR trial. *Clin Nutr* 2020;39(2):388-94. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.036
- McCulloch A, Bansiya V, Woodward JM. Addition of Insulin to Parenteral Nutrition for Control of Hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr* 2018;42(5):846-54. DOI: 10.1177/0148607117722750
- Petty C, Cunningham NL. Insulin adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride infusion containers, and intravenous tubing. *Anesthesiology* 1974;40(4):400-4. DOI: 10.1097/00000542-197404000-00018
- Forchielli ML, Bongiovanni F, Platé L, Piazza G, Puggioli C, D'Alise A, et al. Insulin Instability in Parenteral Nutrition Admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42(5):907-12. DOI: 10.1002/jpen.1024
- Yu K-H, Tsao H-L, Lin S-J, Chen C-Y. Quantitative analysis of insulin in total parenteral nutrition bag in Taiwan. *J Food Drug Anal* 2016;24(1):214-9. DOI: 10.1016/j.jfda.2015.08.003
- Weber SS, Wood WA, Jackson EA. Availability of insulin from parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm* 1977;34(4):353-7. DOI: 10.1093/ajhp/34.4.353
- Such Díaz A, Sánchez Gil C, Gomis Muñoz P, Herreros de Tejada A. Vitamins stability in parenteral nutrition. *Nutr Hosp* 2009;24(1):1-9.
- Deitel M, Friedman KL, Cunnane S, Lea PJ, Chalet A, Chong J, et al. Emulsion stability in a total nutrient admixture for total parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr* 1992;11(1):5-10. DOI: 10.1080/07315724.1992.10718188
- Deitel M, Smith LC, Friedman KL, Lea PJ, Grant DJ, Giang HK, et al. Physical stability of a total nutrient admixture for total parenteral nutrition. *Can J Surg* 1989;32(4):240-3.
- Forchielli ML, Bonoli A, Stancari A, Bruno LL, Piro F, Piazza G, et al. Do carnitine and extra trace elements change stability of paediatric parenteral nutrition admixtures? *Clin Nutr Edinb Scotl* 2019;38(5):2369-74. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.016
- Forchielli ML, Bonoli A, Preite I, Stancari A, Maselli S, Guarguaglini AM, et al. Parenteral nutrition admixtures for pediatric patients compounded with highly refined fish oil-based emulsion: assessment of physicochemical stability. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014;33(6):1127-31. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.12.011
- Lobo BW, da Veiga VF, Cabral LM, Michel RC, Volpato NM, de Sousa VP. Influence of the relative composition of trace elements and vitamins in physicochemical stability of total parenteral nutrition formulations for neonatal use. *Nutr J* 2012;11(1):26. DOI: 10.1186/1475-2891-11-26
- Christianson MA, Schwartz MW, Suzuki N. Determinants of insulin availability in parenteral nutrition solutions. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(1):6-9. DOI: 10.1177/014860710603000106
- Twardowski ZJ, Nolph KD, McGary TJ, Moore HL. Influence of temperature and time on insulin adsorption to plastic bags. *Am J Hosp Pharm* 1983;40(4):583-6.
- Gonyon T, Tomaso AE, Kotha P, Owen H, Patel D, Carter PW, et al. Interactions between Parenteral Lipid Emulsions and Container Surfaces. *PDA J Pharm Sci Technol* 2013;67(3):247-54. DOI: 10.5731/pdajpst.2013.00918
- Marcuard SP, Dunham B, Hobbs A, Caro JF. Availability of Insulin from Total Parenteral Nutrition Solutions. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14(3):262-4. DOI: 10.1177/0148607190014003262