ISSN (electrónico): 1699-5198 - ISSN (papel): 0212-1611 - CODEN NUHOEQ S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria



Compatibilidad calcio-fosfato en nutrición parenteral: revisión crítica y recomendaciones para una formulación segura

Calcium-phosphate compatibility in parenteral nutrition: critical review and recommendations for safe formulation

Pilar Gomis Muñoz[1], Natividad Lago[2], Amelia María Chica Marchal[3], Marta Ubeira Iglesias[4], Amparo Vázquez Polo[5], Consuelo Pellicer Franco[6], David Berlana[7]; en nombre del Grupo de Trabajo de Farmacia de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) y el Grupo de Trabajo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

[1]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. [2]Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra. Grupo de Investigación Innovación en Farmacia Clínica (i-FARMA-Vigo). Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO. Vigo, Pontevedra. [3]Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. [4]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. [5]Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [6]Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. [7]Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La precipitación de fosfato cálcico en mezclas de nutrición parenteral (NP) representa un riesgo significativo en la práctica clínica, con potencial de provocar eventos adversos graves como embolias pulmonares, obstrucción de catéteres y desenlaces fatales. Esta revisión analiza los factores que condicionan dicha precipitación, incluyendo el tipo y concentración de las sales utilizadas, el pH final de la mezcla, la temperatura, la secuencia de adición de componentes y la interacción con otros elementos como lípidos, glucosa y aminoácidos. El empleo de fuentes orgánicas de fosfato y calcio ofrece un mayor margen de compatibilidad, y reduce significativamente el riesgo de precipitación. Mediante una revisión crítica de la evidencia disponible y análisis de estudios de compatibilidad publicados, se establecen recomendaciones prácticas para una formulación segura, incluyendo valores máximos sugeridos, precauciones técnicas durante la preparación y medidas de control visual y analítico. Este documento de consenso pretende servir de guía para los profesionales implicados en la elaboración y administración de NP, especialmente en poblaciones vulnerables como pacientes neonatales, donde el riesgo es mayor. La implementación sistemática de estas recomendaciones puede contribuir significativamente a la seguridad y eficacia del soporte nutricional intravenoso.

Palabras clave:

Compatibilidad calcio-fosfato. Nutrición parenteral. Formulación.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen conflicto de intereses en relación con este artículo.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gomis Muñoz P, Lago N, Chica Marchal AM, Ubeira Iglesias M, Vázquez Polo A, Pellicer Franco C, Berlana D; en nombre del Grupo de Trabajo de Farmacia de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) y el Grupo de Trabajo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Compatibilidad calcio-fosfato en nutrición parenteral: revisión crítica y recomendaciones para una formulación segura. Nutr Hosp 2026;43(N.º Extra 2):9-16

DOI: http://dx.doi.org/10.20960/nh.06648

Correspondencia:

David Berlana. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. de la Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona
e-mail: dberlana@gmail.com

©Copyright 2026 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Abstract

Calcium phosphate precipitation in parenteral nutrition (PN) admixtures represents a significant clinical risk, with the potential to cause serious adverse events such as pulmonary embolism, catheter occlusion, or fatal outcomes. This review examines the physicochemical factors influencing calcium-phosphate compatibility, including the type and concentration of calcium and phosphate salts, final pH, temperature, sequence of component addition, and interactions with other elements such as lipids, glucose, and amino acids. The use of organic calcium and phosphate sources provides a broader compatibility margin and significantly reduces the risk of precipitation. Through a critical analysis of current evidence and published compatibility studies, this consensus outlines practical recommendations for safe PN formulation, including suggested maximum limits, technical precautions during preparation, and both visual and analytical control strategies. This document aims to serve as a guideline for healthcare professionals involved in the compounding and administration of PN, particularly in vulnerable populations such as neonates, where the risk of precipitation is markedly higher. The systematic implementation of these recommendations may significantly enhance the safety and efficacy of intravenous nutritional support.

Keywords:

Lipid emulsion stability.
Parenteral nutrition.
Peroxidation process.

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) representa un soporte vital en pacientes cuya vía digestiva no es funcional o está contraindicada, desde neonatos prematuros hasta adultos críticos (1,2). La complejidad de estas mezclas exige un riguroso control de estabilidad y compatibilidad entre los componentes para evitar riesgos asociados a su administración intravenosa. La estabilidad fisicoquímica de las mezclas de NP es un aspecto crítico en la práctica clínica, que influye directamente en la seguridad y eficacia del soporte nutricional. La seguridad de las mezclas empleadas en NP depende de múltiples factores fisicoquímicos que afectan directamente a su estabilidad (3). Entre los desafíos más relevantes se encuentra la precipitación de sales insolubles de fosfato cálcico, fenómeno potencialmente letal. La formación de precipitados de fosfato cálcico puede desencadenar embolias pulmonares, obstrucción de catéteres e incluso desenlaces fatales, especialmente cuando las partículas superan las 5-6 µm de diámetro y son administradas inadvertidamente por vía intravenosa (3,4).

La compatibilidad entre calcio y fosfato en mezclas de NP está condicionada por múltiples variables: el tipo y concentración de las sales empleadas, el pH final, la temperatura, el orden de adición de los componentes, la presencia y concentración de lípidos y aminoácidos, entre otros. Asimismo, el uso de sales orgánicas frente a inorgánicas ha demostrado ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de precipitación (5,6). En soluciones pediátricas, donde los volúmenes son reducidos y los requerimientos de calcio y fosfatos son elevados, este equilibrio es aún más delicado. Por otro lado, la detección visual de precipitados, además, se ve dificultada por la presencia de emulsiones lipídicas y vitaminas que colorean la mezcla.

Este artículo revisa en profundidad los factores determinantes de la precipitación calcio-fosfato en mezclas de NP dentro del consenso español de preparación de NP, con especial atención a la formulación segura y a la prevención de eventos adversos relacionados. Las recomendaciones reflejadas en ese documento intentan dar respuesta a los desafíos que nos podemos encontrar al formular y elaborar NP, enfocadas en la precipitación de fosfato cálcico. Dada la complejidad del fenómeno, se subraya la importancia de aplicar criterios estandarizados y basados en la evidencia en el diseño, preparación y validación de estas mezclas, con el fin último de garantizar la eficacia y seguridad del tratamiento con NP. La metodología utilizada en este artículo es la que se refleja en el primer artículo de "aspectos generales", donde, con una variante de la metodología Delphi, se han desarrollado las declaraciones de consenso que aquí se presentan elaboradas sobre la base de la evidencia disponible y la experiencia clínica acumulada (7).

RESULTADOS

Este artículo del consenso pretende servir de guía en la elaboración de mezclas de NP con respecto a las recomendaciones para evitar la precipitación calcio-fosfato. Las declaraciones de consenso en este artículo se presentan en forma de respuesta a preguntas o cuestiones clave y pretenden proporcionar consejos prácticos sobre la adición segura de calcio y fósforo en NP.

¿QUÉ ESPECIE QUÍMICA SE ASOCIA MÁS A ESTOS PRECIPITADOS?

Las formas orgánicas precipitan mucho menos que las inorgánicas y, dentro de estas últimas, las monobásicas (fosfato monosódico y monopotásico) son mucho más solubles que las formas dibásicas (fosfato dipotásico).

En las mezclas de NP se puede encontrar fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$) y dibásico (HPO_4^{2-}). El fosfato cálcico monobásico $Ca(H_2PO_4)_2$, tiene una solubilidad de 18 g/L y la forma dibásica $CaHPO_4$ de 0,3 g/L (8). Con los pH típicos de la NP (menores de 6,4) predomina el ion fosfato monobásico que daría lugar al fosfato cálcico monobásico, forma más soluble y con menor riesgo de precipitación, no habiéndose descrito complicaciones o muerte de pacientes con NP. A pH superiores, aumentan las cantidades del ion fosfato dibásico que se une a los iones de calcio libres formando fosfato cálcico dibásico casi insoluble. La formación de fosfato cálcico puede producirse varios días después de la preparación. La presencia de lípidos impide la detección de precipitados por inspección visual. Al pH fisiológico de 7,4, el 60 % del fosfato debería estar en la forma dibásica y podría favorecerse la formación de fosfato cálcico dibásico. Sin embargo, la precipitación en contacto con el lecho sanguíneo es improbable por su rápida hemodilución. En la NP las cantidades de la forma dibásica son mucho más bajas y el riesgo de preci-

pitación de fosfato cálcico es menor. El uso de sales orgánicas de fosfato, tales como glicerofosfato sódico, reducen el riesgo de precipitación, aun en presencia de concentraciones superiores finales de calcio, tanto con el uso de fuentes de calcio orgánico como inorgánico (9-16).

¿SE PUEDEN DETECTAR LOS PRECIPITADOS POR INSPECCIÓN VISUAL?

La precipitación en solución de NP sin lípidos puede ser vista por inspección visual en algunos casos, aunque en otros es necesaria iluminación especial o no es posible detectarla.

¿QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA PRECIPITACIÓN DE CALCIO FOSFATO?

La precipitación de fosfato cálcico se ve influenciada por los siguientes factores (3,5,6):

- *Concentración de calcio y fosfato:* a mayor concentración, mayor precipitación.
- *pH de la solución:* a pH más básico, aumenta la forma dibásica de fosfato, que es la más propensa a precipitar.
- *Composición y concentración de la solución de aminoácidos,* ya que presentan diferentes capacidades tampón.
- *Concentraciones de glucosa y aminoácidos:* hay un efecto beneficioso de la glucosa que favorece un pH ácido y de los aminoácidos que pueden formar complejos con el calcio y el fosfato, haciéndolos menos accesibles y que actúan como tampón, e impidiendo que el pH aumente.
- *Temperatura:* cuando aumenta la temperatura, como ocurre en unidades neonatales, aumenta la disociación de las sales orgánicas de calcio y la posibilidad de equilibrio entre las diferentes especies de fosfato. Con más calcio libre y cambios en el equilibrio de la sal monobásica a dibásica de fosfato, aumenta la probabilidad de precipitación.
- *Orden de adición:* algunos estudios recomiendan adicionar primero el fosfato y en último lugar el calcio. Sin embargo, también hay experiencia de adicionarlo en orden inverso (17).
- *Largo tiempo de almacenamiento y velocidad de infusión lenta,* ya que hay mayor tiempo para la cristalización de la sal.
- *Fuente de calcio:* el cloruro cálcico se disocia más que otros compuestos, como el gluconato cálcico o el glucobionato cálcico.
- *Fuente de fósforo:* los fosfatos orgánicos tienen muy poca probabilidad de precipitar. Si se utilizan fosfatos inorgánicos, es mejor el fosfato monobásico en vez del dibásico.
- *Presencia de otros iones,* como el magnesio, que tiene un efecto positivo sobre la solubilidad de las sales de fosfato-calcio cuando aumenta el pH y la relación molar de Mg/Ca es < 2.
- *Presencia de lípidos:* la mayoría de los estudios de precipitación se realizan con mezclas binarias porque los lípidos dificultan la detección de precipitados. La adición de lípidos podría aumentar el pH de la mezcla, lo que teóricamente elevaría el riesgo de precipitados; sin embargo, algunos autores no han encontrado este aumento de pH e incluso describen menor precipitación en mezclas ternarias que binarias (18).

La utilización de fosfatos orgánicos aumenta la compatibilidad del calcio-fosfato, ya que la concentración de fosfato disociado es menor y, además, el glicerofosfato contribuye a la capacidad *buffer* total de la solución. Actualmente está disponible en España el glicerofosfato sódico, que aporta 1 mmol/mL de fósforo y 2 mmol/mL de sodio. En soluciones de NP con concentraciones de aminoácidos habituales, las concentraciones de calcio y fosfato orgánicas necesarias para precipitar son muy superiores a las concentraciones utilizadas en clínica. Solo hay que tener especial precaución en NP con concentraciones muy bajas de aminoácidos, como NP periféricas o NP pediátricas al inicio.

¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES PARA EVITAR LA FORMACIÓN DE PRECIPITADOS Y/O SUS CONSECUENCIAS?

- Administrar las mezclas ternarias con filtros de 1,2 µm y las binarias con filtros de 0,2 µm para evitar el paso de posibles precipitados (19).
- Añadir los aportes de fósforo o calcio por separado, uno de ellos al inicio junto a la solución de aminoácidos, y reservar el otro al final de la preparación con el fin de minimizar el riesgo de precipitación. Aunque algunos estudios encuentran mayor solubilidad al añadir primero los fosfatos y al final el calcio, también hay estudios de estabilidad en orden inverso (20).
- Mezclar bien evitando introducir aire para alcanzar la homogeneidad después de la adición de cada ingrediente y comprobar, en la medida de lo posible, la ausencia de precipitados.
- Se recomienda utilizar jeringas distintas para cada componente. No introducir nunca en el mismo frasco aportes de calcio y fosfato. Lavar la línea entre la adición de cualquier componente incompatible.
- Introducir el calcio o el fosfato que no se hubiera introducido al inicio después de completar el volumen sobre el que hemos calculado su compatibilidad. En mezclas ternarias se recomienda añadirlo antes que la emulsión lipídica para poder observar posibles precipitados, sin embargo, esto tiene el inconveniente de que la concentración máxima de calcio y fosfato hay que calcularla con el volumen sin lípidos.
- Utilizar fuentes orgánicas de fosfato y calcio:
  - Los fosfatos orgánicos, como el glicerofosfato sódico, tienen mucha menor probabilidad de precipitar que el fosfato monosódico o el fosfato dipotásico.
  - La probabilidad de precipitado es mayor para el cloruro cálcico que para el gluconato cálcico u otras sales orgánicas de calcio. Sin embargo, recientemente, se han realizado varios estudios que concluyen que el uso de cloruro cálcico con fosfatos orgánicos es seguro a las concentraciones habituales (12-16).

– Si se utiliza una fuente inorgánica de fósforo, se recomienda el empleo del fosfato monosódico o monopotásico en lugar del fosfato dipotásico.
– No superar los aportes máximos de calcio y fosfato. Hay que recordar que el volumen para el cálculo de la compatibilidad calcio-fosfato debe ser en el que se añade el último de estos iones, así como que los lípidos también aportan fosfato.

¿CUÁLES SON LAS CANTIDADES MÁXIMAS DE CALCIO Y FOSFATO QUE SE PUEDEN AÑADIR A UNA NUTRICIÓN PARENTERAL?

Depende de la composición de cada nutrición parenteral. Para fosfatos inorgánicos, estos aportes máximos se pueden encontrar en nomogramas o recomendaciones; incluimos algunas de ellas:

– Con fuentes inorgánicas de fósforo y calcio orgánico existen tablas según el tipo de fosfato y de aminoácidos o ecuaciones según la concentración de aminoácidos (3,21):
  • > 1,5 %: calcio (mEq/L) + fósforo (mmol/L) ≤ 30.
  • 1-1,5 %: calcio (mEq/L) + fósforo (mmol/L) ≤ 20.
  • < 1 %: solo calcio o solo fósforo.
– Con glicerofosfato sódico los límites máximos de calcio orgánico y fosfato acordes con la bibliografía disponible serían (12,13,16,22,23):
  • Con concentraciones de aminoácidos < 0,5 %.
    - Límites iguales a los de los fosfatos inorgánicos.
  • Con concentraciones de aminoácidos 0,5-1,25 %.
    - 20 mmol/L (40 mEq/L) de calcio y 25 mmol/L de fosfato.
  • Con concentraciones de aminoácidos 1,25-2,5 %.
    - 35 mmol/L (70 mEq/L) de calcio y 30 mmol/L de fosfato.
  • Con concentraciones ≥ 2,5 % de aminoácidos.
    - 56 mmol/L (112 mEq/L) de calcio y 48 mmol/L de fosfato**.**

En las tablas I-IV se muestran los límites de precipitación de calcio y fósforo tanto orgánicos como inorgánicos en diversos artículos publicados y las condiciones de dichos estudios (9-16,20,21,24-28). Se han elegido prioritariamente los artículos más recientes y relevantes y los que utilizan productos que están comercializados en España.

Tabla I. Límites de precipitación publicados con glicerofosfato sódico y gluconato cálcico

Tipo aminoácido	Trophamine®	Aminoácidos pediátricos (10 %) con taurina	Aminosteril Infant®	Primene®, Aminoven®, Vaminolact®	Primene®	Aminoven Infant®		
% aminoácidos en la mezcla	1,5 % y 4 %	3 %	1 % y 4 %	1 % y 4 %	1,25 %	1,5 %	2 %	2,5 %
mEq/L calcio máx. compatible	50	46,4	50	160	80	100	100	150
mmol/L fósforo máx. compatible	50	11	25	60	30	50	100	100
Precipitación en concentraciones superiores de Ca/fosfato	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Sí	No evaluado	Sí		
Condiciones	37 °C 24 h	4 °C, 25 °C, 37 °C, 1-7 días	0, 2 y 9 días 2-8 °C+ 24 h 25 °C	30 días 4 °C+24 h 37 °C	4 h 35 °C	7 días 4 °C		
Otros	Con y sin cisteína	Con y sin cisteína		Sin vitaminas		Sin vitaminas, oligoelementos, potasio		
Lípidos	No	Sí (MCT/LCT)	No	No	No	No		
Tipo de análisis	pH, V, M, T	pH, V, M	pH, V, LO	pH, V, M, T	pH, ME	pH, V, M, T		
Límites aceptados	< 25 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y < 3 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro	Ningún cristal detectado	< 12 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 2 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro	< 12 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 2 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro	Ningún cristal detectado	< 60 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 10 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro		
Otros		Cambio de color a las 24h a 25 °C y 37 °C						
Referencia	MacKay et al. (9)	Ribeiro et al. (10)	Wang et al. 2020 (11)	Watrobska-Swietlikowsk et al. (12)	Lazaro et al. (20)	Thowladda et al. (13)		

Tipos de análisis: visual (V), microscopía (M), microscopía electrónica (ME), turbidimetría (T), contador de partículas por oscurecimiento de la luz (LO). MCT/LCT: emulsión lipídica mezcla de triglicéridos cadena media y larga.

Tabla II. Límites de precipitación publicados con glicerofosfato sódico y cloruro cálcico

Tipo aminoácido	Trophamine®	Aminoven Infant®/ Vamin 18®	Primene®, Aminoven®, Vaminolact®	Vamin®
% aminoácidos en la mezcla	1,5 % y 4 %	1 % y 4 %	1 % y 4 %	3,21 %
mEq/L calcio máx. compatible	50	46,4	30	26
mmol/L fósforo máx. compatible	50	11	30	30
Precipitación en concentraciones superiores de Ca/fosfato	No evaluado	No evaluado	Sí	No evaluado
Condiciones	37 °C 24 h	4 °C, 8 días, 21 °C 24 h	30 días, 4 °C + 24 h 37 °C	5 °C, 22 ± 3 °C, 72 h
Detalles composición	Con y sin cisteína	Adición de vitaminas antes de las 24 h 21 °C	Sin vitaminas	NP adultos Sin vitaminas
Lípidos	No	Lipofundina® (MCT/LCT)	No	No
Tipo de análisis	pH, V, M	pH, V, M, D, E, potencial Z	pH, V, M, T	pH, V, M, E
Límites aceptados	< 12 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 2 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro	Ningún cristal detectado	< 12 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 2 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro	Ningún precipitado visual, no cambios significativos en nefelometría
Otros		Cambio de color detectado a las 24 h a 25 °C y 37 °C		
Referencia	Anderson et al. (14)	Watrobska-Swietlikowska et al. (15)	Watrobska-Swietlikowska et al. (12)	Ronchera-Oms et al. (16)

Tipos de análisis: visual (V), microscopía (M), difractómetro laser (D), espectroscopía de correlación fotónica (E), turbdimetría (T).

Tabla III. Límites de precipitación publicados con gluconato cálcico y fosfato sódico

Tipo aminoácido	Primene®		Aminoven Infant®		Trophamine®			Primene®	Trophamine® Premasol®	Aminoplasmal®
% aminoácidos en la mezcla	1 %	4 %	1 %	4 %	1 %	2 %	3 %	3 %	2,5 %	1 %, 2 %, 3 %
mEq/L calcio máx. compatible	30	30	15	18	17	22	25	20 (90)	25	5
mmol/L fósforo máx. compatible	12	30	15	18	17	22	25	10 (45)	10	15
Precipitación a concentraciones superiores de Ca/fosfato	Sí				Sí			Sí	Sí	Sí
Condiciones	30 días, 4 °C + 24 h, 37 °C				48 h, 40 ± 2 °C			24 h + 3 h 37 °C	24 h 37 °C	0, 6, 12, 24, 30, 48 h 30 °C
Detalles composición	Sin vitaminas				Sin cisteína			Fosfato dibásico (monobásico)	Fosfato sódico o fosfato potásico	Fosfato sódico
Lípidos	No				No			No	No	No
Tipo de análisis	pH, V, M, T				pH, V, ME, LO			pH, V, M	pH, V, LO	pH, V, LO, M
Límites aceptados	< 12 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 2 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro				< 25 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y < 3 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro			Ningún cristal detectado	< 12 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 2 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro	No crecimiento significativo de partículas respecto a tiempo 0 sin calcio
Referencia	Watrobska-Swietlikowska et al. (12)				Owen et al. (24)			Wong et al. (21)	Huston et al. (25)	Joy et al. (26)

Tipos de análisis: visual (V), microscopía (M), turbidimetría (T), microscopía electrónica (ME), contador de partículas por oscurecimiento de la luz (LO).

Tabla IV. Límites de precipitación publicados con cloruro cálcico y fosfato sódico

Tipo aminoácido	Primene®		Aminoven Infant®		Trophamine®	Trophamine® Premasol®	Trophamine® Premasol®
% aminoácidos en la mezcla	1 %	4 %	1 %	2,5 %	2,5 %	2,5 %	2,5-3 %
mEq/L calcio máx. compatible	12	30	12	25	25	20	20
mmol/L fósforo máx. compatible	30	30	15	10	10	7.5	7.5
Condiciones	30 días, 4 °C + 24 h, 37 °C				37 °C, 24 h	24 h, 37 °C	24 h, 37 °C
Detalles composición	Sin vitaminas				Sin cisteína	Fosfato sódico o fosfato potásico Sin cisteína	Fosfato sódico o fosfato potásico Sin cisteína
Lípidos	No				No	No	No
Tipo de análisis	pH, V, M, T				pH, V, M, LO	pH, V, A, MI	pH, V, A
Límites aceptados	(1)				(1)	(2)(3)(4)	(3)
Referencia	Watrobska-Swietlikowska et al. (12)				Huston et al. (25)	Huston et al. (27)	Huston et al. (28)

Tipos de análisis: visual (V), microscopía (M), turbidimetría (T), analizador de tamaño de partícula por dispersión laser (A), contador de partículas por oscurecimiento de la luz (LO), micro-flow imaging (MI).

Límites aceptados:

1. < 12 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y ≤ 2 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro.
2. La media de los recuentos de partículas de diámetros ≥ 10 µm y ≥ 25 µm no deben exceder el valor de la media ± 2 desviaciones estándar de las soluciones control.
3. El promedio Z del diámetro de las partículas ≤ 1000 nm.
4. < 25 partículas/mL ≥ 10 µm de diámetro y < 3 partículas/mL ≥ 25 µm de diámetro.

¿CÓMO SE DETECTAN LOS PRECIPITADOS EN LOS ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD?

Los estudios sobre precipitación de calcio-fosfato se basan habitualmente en la inspección visual, la microscopía y el recuento de partículas. El análisis por microscopía es el que detecta más precipitados, seguido de la detección óptica por oscurecimiento de la luz y, por último, el visual (29).

EN LA ELABORACIÓN DE LAS MEZCLAS DE NP, ¿CÓMO SE DEBE ADITIVAR EL CALCIO Y EL FÓSFORO PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE FORMACIÓN DE PRECIPITADOS DE FOSFATO CÁLCICO?

Para evitar la formación de precipitados de fosfato cálcico, se deberá aditivar el fósforo y el calcio lo más alejados posible y en el máximo volumen de dilución. Se deberá mantener el pH final de la mezcla entre 5-6 para asegurar su estabilidad. Para aumentar la estabilidad, puede aditivarse, o bien el calcio o bien el fósforo, a la fuente de aminoácidos, pero nunca los dos juntos:

- El fosfato y el calcio se aditivarán lo más separados posible, de forma que se realice en el máximo volumen y se favorezca su estabilidad (3).
- Se ha observado mayor estabilidad si se aditiva en primer lugar el fosfato y en último lugar el calcio, debido a que las formulaciones de gluconato cálcico tienen pH más alcalino, de 6-8, y al añadirse al final tiene menor impacto en la estabilidad de la mezcla (3).
- Es preferible incorporar el magnesio tras el fosfato, debido a que el magnesio forma complejos muy solubles y estables con el fosfato, impidiendo que este reaccione con el calcio (3).

¿EN LA ADMINISTRACIÓN DE LA NP SE RECOMIENDA EL USO DE FILTROS?

El uso de filtros de 1,2 µm en la administración es de suma importancia para asegurar que ningún precipitado (además de partículas o glóbulos lipídicos) de gran tamaño pueda introducirse en el torrente sanguíneo y producir embolias u otros efectos adversos.

CONCLUSIONES

Evitar la precipitación de sales de calcio-fosfato en la nutrición parenteral exige un conocimiento detallado de las interacciones entre componentes y una aplicación rigurosa de buenas prácti-

Tabla V. Resumen de recomendaciones en la prevención de formación de precipitados calcio-fosfato

Ámbito	Recomendación	Justificación
Formulación	Elegir sales orgánicas (glicerofosfato, gluconato cálcico)	Aumentan el margen de seguridad frente a precipitación
pH de la mezcla	Mantener entre 5,0 y 6,0	Controla la forma predominante del fosfato (monobásico *vs*. dibásico)
Orden de adición	Añadir fosfato al inicio y calcio al final	Mejora la estabilidad y reduce el riesgo de formación inmediata de precipitados
Compatibilidades	Calcular según concentración de aminoácidos y volumen	El entorno de dilución influye directamente en la solubilidad del fosfato cálcico
Manipulación	Usar jeringas separadas y lavar líneas entre adiciones	Prevención de reacciones locales de precipitación
Almacenamiento	Minimizar el tiempo de conservación y evitar temperaturas elevadas	Reduce el riesgo de formación tardía de precipitados
Visualización	Añadir calcio antes de lípidos para facilitar inspección visual	Vitaminas y lípidos dificultan la detección de partículas
Pediatría	Extremar precauciones en neonatos (menor volumen, mayores requerimientos relativos)	Mayor riesgo por menor capacidad búfer y pH más lábil
Administración	Siempre filtrar la mezcla: 1,2 µm (3 en 1) o 0,2 µm (sin lípidos)	Prevención de embolias pulmonares por cristales no visibles
Evaluación técnica	Comprobar compatibilidad según tablas o estudios publicados actualizados	Referencias basadas en productos disponibles

cas de elaboración. Este artículo proporciona una revisión exhaustiva de los factores implicados y propone recomendaciones consensuadas con sólida base experimental resumidas en la tabla V. El uso de fosfatos orgánicos, el ajuste del pH, la secuencia adecuada de adición y el cálculo correcto de compatibilidades según la concentración de aminoácidos permiten ampliar con seguridad los límites de aporte de calcio y fósforo, sin comprometer la estabilidad de la mezcla. La estandarización de protocolos de aditivación, el uso de filtros adecuados, la formación de los profesionales y la monitorización de parámetros clave como el pH o la turbidez son fundamentales para minimizar el riesgo de precipitados invisibles que puedan desencadenar complicaciones fatales. En resumen, esta revisión aporta herramientas para garantizar la seguridad clínica del paciente y la eficiencia del soporte nutricional intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014;38(3):334-77. DOI: 10.1177/0148607114521833
2. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. Nutrients 2022;14(21):4480. DOI: 10.3390/nu14214480
3. Boullata JI, Mirtallo JM, Sacks GS, Salman G, Gura K, Canada T, et al. Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2022;46(2):273-99. DOI: 10.1002/jpen.2306
4. Lumpkin MM. Safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Am J Hosp Pharm 1994;51(11). DOI: 10.1093/ajhp/51.11.1427
5. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe Practices for Parenteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2004;28(6):S39-S70. DOI: 10.1177/014860710402806S39
6. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: Revisited again. Am J Health Syst Pharm 2008;65(1):73-80. DOI: 10.2146/ajhp070138
7. Berlana D, Gomis Muñoz P, Lago N, Chica Marchal AM, Ubeira Iglesias M, Vázquez Polo A, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo de Farmacia de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) y el Grupo de Trabajo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Consenso español sobre preparación de mezclas de nutrientes parenterales: aspectos generales. Nutr Hosp 2026;43(N.º Extra 2):33-42. DOI: 10.20960/nh.06647
8. MacKay M, Jackson D, Eggert L, Fitzgerald K, Cash J. Practice-based validation of calcium and phosphorus solubility limits for pediatric parenteral nutrition solutions. Nutr Clin Pract 2011;26(6):708-13. DOI: 10.1177/0884533611426435
9. MacKay M, Anderson C. Physical Compatibility of Sodium Glycerophosphate and Calcium Gluconate in Pediatric Parenteral Nutrition Solutions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2015;39(6):725-8. DOI: 10.1177/0148607114528982
10. Ribeiro DDO, Lobo BW, Volpato NM, Da Veiga VF, Cabral LM, De Sousa VP. Influence of the calcium concentration in the presence of organic phosphorus on the physicochemical compatibility and stability of all-in-one admixtures for neonatal use. Nutr J. 2009;8(1):51. DOI: 10.1186/1475-2891-8-51
11. Wang HJ, Hsieh YT, Liu LY, Huang CF, Lin SC, Tsao PN, et al. Use of sodium glycerophosphate in neonatal parenteral nutrition solutions to increase calcium and phosphate compatibility for preterm infants. Pediatr Neonatol 2020;61(3):331-7. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.02.004
12. Watrobska-Swietlikowska D. Compatibility of Maximum Inorganic and Organic Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Solutions. Sci Rep 2019;9(1):10525. DOI: 10.1038/s41598-019-46987-y
13. Thowladda N, Siritientong T. Are there maximum compatible concentrations of calcium gluconate and sodium glycerophosphate in infant parenteral nutrition solutions? J Pharm Sci Res. 2018;10(8)2074-8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/327570756_Are_there_maximum_compatible_concentrations_of_calcium_gluconate_and_sodium_glycerophosphate_in_infant_parenteral_nutrition_solutions
14. Anderson C, MacKay M. Physical Compatibility of Calcium Chloride and Sodium Glycerophosphate in Pediatric Parenteral Nutrition Solutions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40(8):1166-9. DOI: 10.1177/0148607115592673
15. Watrobska-Swietlikowska D, Szlagatys-Sidorkiewicz A, MacLoughlin R. The presence of inorganic calcium in pediatric parenteral admixtures. Nutr Hosp

16. Ronchera-Oms CL, Jiménez N V, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. Clin Nutr 1995;14(6):373-80. DOI: 10.1016/S0261-5614(95)80055-7
17. Chica Marchal AM, Vázquez Polo A, Pellicer Franco C, Berlana D, Gomis Muñoz P, Ubeira Iglesias M, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo de Farmacia de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) y el Grupo de Trabajo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Recomendaciones para el orden de aditivación en la elaboración, etiquetado, control de calidad, conservación y administración. Nutr Hosp 2026;43(N.º Extra 2):33-42. DOI: 10.20960/nh.06651
18. Chaieb DS, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Effect of the intravenous lipid emulsions on the availability of calcium when using organic phosphate in TPN admixtures. Pharm Res 2008;25(11):2545-54. DOI: 10.1007/s11095-008-9671-7
19. Van Boxtel T, Pittiruti M, Arkema A, Ball P, Barone G, Bertoglio S, et al. WoCoVA consensus on the clinical use of in-line filtration during intravenous infusions: Current evidence and recommendations for future research. J Vasc Access 2022;23(2):179-91. DOI: 10.1177/1129729821989165
20. Lázaro Cebas A, Pablos Bravo S, Gomis Muñoz P, Orbaneja MA, Spiers S, Shinn M, et al. Precipitation limits in pediatric parenteral nutritions with organic sources of calcium and phosphate. Nutr Hosp 2018;35(5):1009-16. DOI: 10.20960/nh.1861
21. Wong JC, McDougal AR, Tofan M, Aulakh J, Pineault M, Chessex P. Doubling Calcium and Phosphate Concentrations in Neonatal Parenteral Nutrition Solutions Using Monobasic Potassium Phosphate. J Am Coll Nutr 2006;25(1):70-7. DOI: 10.1080/07315724.2006.10719517
22. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R, et al. Recommendations for the preparation of parenteral nutrition mixtures. Nutr Clin Metabol 2005;19(1):30-55. DOI: 10.1016/j.nupar.2005.01.003
23. Calvo Hernández MV, Sirvent Ochando M, Caba Porras I, Cervera Peris M, García Rodicio S, Gómez Álvarez E, et al. [Standardization of specialized nutritional support Nutrition Working Group (Spanish Society of Hospital Pharmacy)]. Farm Hosp 2009;33(Suppl.3):3-107.
24. Owen HJ, Gonyon TM, Green JBD, Patel DH, Eilert JY, Gripman LL, et al. Calcium/phosphate solubility curves for premasol and trophamine pediatric parenteral nutrition formulations. J Pediatric Pharmacol Ther 2019;24(1):45-52. DOI: 10.5863/1551-6776-24.1.45
25. Huston RK, Christensen JM, Alsharhani SM, Mohamed SM, Heisel CF. Calcium chloride and calcium gluconate in neonatal parenteral nutrition solutions without cysteine: Compatibility studies using laser light obscuration methodology. Nutrients 2018;10(2):208. DOI: 10.3390/nu10020208
26. Joy J, Silvestri AP, Franke R, Bistrian BR, Nehne J, Newton DW, et al. Calcium and phosphate compatibility in low-osmolarity parenteral nutrition admixtures intended for peripheral vein administration. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010;34(1):46-54. DOI: 10.1177/0148607109338216
27. Huston RK, Christensen JM, Alshahrani SM, Mohamed SM, Clark SM, Nason JA, et al. Calcium chloride in neonatal parenteral nutrition solutions with and without added cysteine: Compatibility studies using laser and micro-flow imaging methodology. PLoS One 2015;10(8):e0136894. DOI: 10.1371/journal.pone.0136894
28. Huston RK, Christensen JM, Karnpracha C, Rosa JE, Clark SM, Migaki EA, et al. Calcium chloride in neonatal parenteral nutrition: Compatibility studies using laser methodology. PLoS One 2014;9(9):e106825. DOI: 10.1371/journal.pone.0106825
29. Gonyon T, Carter PW, Phillips G, Owen H, Patel D, Kotha P, et al. Probability-based compatibility curves for calcium and phosphates in parenteral nutrition formulations. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014;38(6):717-27. DOI: 10.1177/0148607113495415