

Hipofosfatemia temprana en pacientes prematuros recibiendo nutrición parenteral agresiva

Pablo Brener y María Fernanda Galletti

Brener Dik PH, Galletti MF, Fernández Jonusas SA, Alonso G, Mariani GL, Fustiñana CA. Early hypophosphatemia in preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. J Perinatol. 2015 Sep;35(9):712-5. doi: 10.1038/jp.2015.54. Epub 2015 Jun 11. PubMed PMID: 26067471.

En la última década, los grandes avances en el cuidado perinatal incrementaron la supervivencia de los recién nacidos prematuros extremos. El gran desafío de la Neonatología moderna es acompañar este logro con una disminución de la morbilidad expresada en una sobrevida libre de secuelas. Es muy conocido que este grupo de pacientes tiene un alto riesgo de padecer desnutrición posnatal, considerando el tiempo prolongado de internación en las Unidades de Cuidados Neonatales y las diversas complicaciones a las que están expuestos. La nutrición parenteral (NP) “agresiva” desde las primeras horas de vida se ha constituido en una herramienta fundamental para evitar tal riesgo en estos bebés tan pequeños.^{1,2} Existe bibliografía que avala dicha práctica sin aumentar los clásicos resultados adversos como son la displasia broncopulmonar o la retinopatía del prematuro.^{2,3} Nosotros comenzamos a utilizar esta estrategia nutricional a fines de 2011 y empezamos a encontrar valores de *hipercalcemia* en este grupo de pacientes, cuando lo habitual era realizar una vigilancia de los niveles de calcio por el riesgo de *hipocalcemia*. Decidimos medir valores de fosfatemia y comprobamos consistentemente que se encontraban por debajo del rango normal. Nuestra hipótesis de trabajo es que esta población de prematuros extremos recibiendo NP agresiva está en riesgo de desarrollar hipofosfatemia e hipercalcemia, lo que podría asociarse a resultados clínicos adversos. Nuestros objetivos, entonces, fueron informar la *prevalencia de hipofosfatemia* y la eventual asociación entre hipofosfatemia severa y evolución clínica adversa. Realizamos un estudio retrospectivo de una cohorte de prematuros con menos de 1250 g de peso al nacer, quienes estuvieron expuestos a la variable de estudio: todos recibieron NP agresiva tempranamente luego del nacimiento. De acuerdo con un cálculo muestral basado en un estudio piloto anterior, necesitábamos incluir 61 pacientes para determinar la prevalencia de hipofosfatemia. Las medias

de peso y edad gestacional de nuestra muestra fueron 910 ± 210 gramos y $27,5 \pm 2,6$ semanas, respectivamente. La *prevalencia de hipofosfatemia* fue del 91% (IC 95% 82%-97%), mientras que la de *hipercalcemia* fue 80% (IC 95% 69%-91%). El valor medio de fosfatemia para la muestra y la media de los mínimos valores para cada paciente fueron $3,35 \pm 1,47$ mg/dL y $2,52 \pm 1,33$ mg/dL, respectivamente; ambos significativamente diferentes del *hipotetizado valor mínimo normal* ($p < 0,0001$). Como era esperable, encontramos una correlación negativa $r = -0,56$ ($p < 0,001$) entre calcemia y fosfatemia. El grupo de pacientes que presentó hipofosfatemia severa tuvo mayor ocurrencia de restricción de crecimiento intrauterino y sepsis, además de mayor uso de fármacos vasoactivos y asistencia ventilatoria mecánica, no obstante ser recién nacidos con menor peso de nacimiento.

Existen potenciales explicaciones para nuestros hallazgos. En primer lugar, parece muy difícil alcanzar los aportes recomendados de estos minerales, debido al retraso en el establecimiento de la alimentación enteral sumado a algunos aspectos de solubilidad relacionados con la NP.^{4,5} Por otro lado, el “síndrome de realimentación” por NP agresiva podría causar hipofosfatemia, hipercalcemia e hipopotasemia en estos prematuros extremos, que podría asemejarse a lo que ocurre en la población pediátrica mayor privada de nutrientes, al momento de recomenzar la nutrición.⁶⁻⁸ El impacto de la NP agresiva sobre el metabolismo fosforocálcico no está completamente estudiado aunque hay algunos informes que generan preocupación. Un estudio aleatorizado que comparó NP agresiva contra NP estándar fue discontinuado por encontrar mayor incidencia de sepsis en el primer grupo.⁹ Hace más de cuarenta años se planteó que la sepsis en pacientes que reciben NP puede resultar de una disfunción en la quimiotaxis y fagocitosis de los leucocitos, alteraciones relacionadas con hipofosfatemia y depleción concomitante de ATP leucocitario.¹⁰ Un estudio reciente describió fallo respiratorio, bradicardia e ictericia hemolítica en un prematuro extremo, atribuidos al aporte inadecuado de estos minerales y al síndrome de realimentación desencadenado por la NP agresiva.¹¹

Luego de finalizar este trabajo hemos concluido que la prevalencia de hipofosfatemia e hipercalcemia es alta

en este grupo de pacientes y podría estar asociada a resultados adversos. Si bien el manejo óptimo para prevenir el trastorno no está definido, parece lógico instaurar un control minucioso de estos minerales durante la administración de NP agresiva en prematuros extremos optimizando su aporte. Estamos convencidos de que resulta necesario seguir estudiando el tema, evaluando posible causalidad y desarrollando estrategias para la prevención y el manejo de este trastorno. En tal sentido ya hemos planificado las siguientes etapas de investigación. En primer lugar, vamos a comparar nuestro grupo de pacientes, que recibe NP agresiva, con una cohorte histórica, que recibía NP estándar.

De encontrar diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de esta complicación, reconociendo la NP como única variable diferente entre ambos grupos, podríamos agregar información para establecer causalidad. En segundo término, hemos obtenido una beca para realizar un trabajo multicéntrico prospectivo dentro de la red Neocosur (Red Neonatal del Cono Sur). Compararemos la prevalencia de hipofosfatemia/hipercalcemia en centros en donde ya se ha incorporado la NP agresiva frente a aquellos centros de la Red que aún mantienen la NP estándar. Este último protocolo ya ha sido aprobado por el Comité de Investigación de nuestro hospital, y está próximo a comenzar.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, Puthoff T, Dumm M, Jones A, Collins K, Curtiss J, Hutson K, Clark K, Welty SE. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol.* 2009;29(6):428-32.
2. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26(7):436-42.
3. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004;24(8):482-6.
4. ElHassan NO, Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2011 12:e130-e140.
5. Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A, Bistrain BR, Driscoll DF. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(11):1177-83.
6. Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, Sairenchi T, Muto T, Arisaka O. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4):317-21.
7. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, Gouyon JB. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants--it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One.* 2013;8(8):e72880.
8. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr.* 1998;133(6):789-91.
9. Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, Rønnestad A, Nakstad B, Berg JP, Veierød MB, Haaland K, Iversen PO, Drevon CA. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia--a randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):207-12.
10. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med.* 1974;290(25):1403-7.
11. Mizumoto H, Mikami M, Oda H, Hata D. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. *Pediatr Int.* 2012;54(5):715-7.