



ORIGINAL

Hipofosforemia precoz en recién nacidos de riesgo. Frecuencia y magnitud^{☆,☆☆}



Gerardo Bustos Lozano^{a,*}, Álvaro Hidalgo Romero^b, Ana Melgar Bonis^c,
Noelia Ureta Velasco^c, Carlos Orbea Gallardo^c y Carmen Pallás Alonso^a

^a Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Red SAMID del Instituto Carlos III, Instituto de Investigación Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 29 de octubre de 2016; aceptado el 24 de abril de 2017

Disponible en Internet el 3 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Hipofosforemia;
Nutrición parenteral;
Prematuridad;
Hipercalcemia;
Hipopotasemia;
Recién nacido

Resumen

Objetivo: Conocer la frecuencia y la magnitud de la hipofosforemia neonatal (< 4 mg/dl) en una UCIN y definir los grupos de riesgo.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo en neonatos hospitalizados, en periodo de 44 meses (fase 1). Estudio retrospectivo en < 1.500 g/< 32 semanas de gestación en periodo posterior de 6 meses (fase 2). Estudio prospectivo en < 1.500 g o CIR con peso 1.500-2.000 g. Determinaciones en días 1, 3, 7 y 14 de vida (fase 3).

Resultados: Fase 1: 34 de 1.394 pacientes (2,4%) fueron diagnosticados de hipofosforemia, 76% de ellos \leq 32 semanas de gestación y < 1.500 g, y 24% > 32 semanas con peso < P10. Fase 2: 12 de 73 pacientes (16,4%) fueron diagnosticados de hipofosforemia, 5 (6,8%) con hipofosforemia < 2 mg/dl. De ellos 8 fueron CIR y 4 < 1.000 g. Cinco pacientes asociaron hipopotasemia y 3 hipercalcemia. Fase 3: 9 de 20 pacientes (45%) presentaron hipofosforemia, todos < 1.000 g o con peso al nacer < 1.200 g y percentil < 10. El 33% de las muestras de los días 1, 3 y 7 mostraron hipofosforemia, < 2 mg/dl en 4 muestras. Asociaron hipopotasemia leve 5 casos (55%) e hipercalcemia leve 2 (22%). La hipofosforemia se asoció a menor nutrición enteral y más aporte parenteral de aminoácidos en los primeros días.

[☆] Presentaciones previas del estudio: estudio no presentado en congresos. Álvaro Hidalgo Romero presentó parte de los resultados como trabajo de fin de grado en la facultad de medicina en junio de 2014, con el título *Frecuencia del síndrome de realimentación en recién nacidos de riesgo*.

^{☆☆} Resultados preliminares parcialmente presentados en una sesión clínica en el hospital 12 de Octubre en 2015 y en el curso *Cuidado diferencial del niño prematuro extremo en sus primeros días de vida*, celebrado en el Hospital 12 de Octubre el 27 de mayo de 2016 en la ponencia *Los nuevos trastornos iónicos en el prematuro extremo*.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gerardo.bustos@salud.madrid.org (G. Bustos Lozano).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.04.010>

1695-4033/© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La hipofosforemia es frecuente y puede ser crítica en la primera semana en prematuros < 1.000 g y en los nacidos con desnutrición fetal y peso < 1.200 g que reciben aminoácidos en la nutrición parenteral precoz.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hypophosphataemia;
Parenteral nutrition;
Prematurity;
Hypercalcaemia;
Hypokalaemia;
Newborn

Early hypophosphataemia in at risk newborns. Frequency and magnitude

Abstract

Objective: To determine the frequency and magnitude of neonatal hypophosphataemia (< 4 mg/dL) in a neonatal Intensive Care Unit and to describe risk groups.

Patients and methods: Retrospective study of hospitalised newborns over a 44 month period (phase 1). Retrospective study of < 1,500 g / < 32 weeks of gestation newborns over a 6 month period (phase 2). Prospective study of < 1,500 g or 1,550–2,000 g, and intrauterine growth restriction (IUGR) newborns. Measurements were made on the 1st, 3rd, 7th, and 14th days of life (phase 3).

Results: Phase 1: 34 (2.4%) of 1,394 patients had a diagnosis of hypophosphataemia, 76% of them \leq 32 weeks of gestation and < 1500 grams, and 24% > 32 weeks with weight < P10. Phase 2: 12 (16.4%) of 73 patients had a diagnosis of hypophosphataemia, with < 2 mg/dL in 5 (6.8%). Eight (75%) of those with hypophosphataemia had IUGR, and 4 (25%) weighed < 1,000 g. Five cases had associated hypokalaemia, and three hypercalcaemia. Phase 3: 9 (45%) of 20 patients had hypophosphataemia, all of them < 1,000 g or < 1,200 g and weight percentile < 10. Thirty-three percent of samples on days 1, 3, and 7 showed hypophosphataemia, four of them < 2 mg/dL. There was mild hypokalaemia in 5 (55%), and mild hypercalcaemia in 2 (22%) cases. Hypophosphataemia was associated with lower enteral nutrition and higher parenteral amino acid intake in the early days of life.

Conclusions: Hypophosphataemia is common, and can be severe, in the first week of life in premature infants < 1,000 grams, and newborns < 1,200 g with foetal malnutrition and receiving amino acids in early parenteral nutrition.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipofosforemia ha sido una alteración iónica ignorada en los manuales de neonatología y en los protocolos de manejo del recién nacido enfermo hasta muy recientemente^{1,2}. Las comunicaciones de hipofosforemia antes del año 2000 se limitaban a casos relacionados con la biodisponibilidad de los fosfatos inorgánicos utilizados antiguamente en la nutrición parenteral³, y es a partir de 2006 cuando aparecen comunicaciones de hipofosforemia posiblemente relacionada con un síndrome de realimentación en recién nacidos⁴.

En nuestra unidad se empezaron a administrar aminoácidos parenterales (Primene 10%®) desde el primer día de vida a los prematuros de menos de 1.500 g en el año 2001. A mediados de la década empezamos a encontrarnos casualmente prematuros con hipofosforemia en determinaciones realizadas por otros motivos. Desde el año 2010 la frecuencia y la severidad de algunos episodios de hipofosforemia nos llevaron a plantear un protocolo de cribado en recién nacidos de riesgo y su prevención y tratamiento. Este primer protocolo fue muy difícil de abordar por la ausencia de bibliografía en neonatología, por lo que se recurrió a la extrapolación de los tratamientos en adultos con síndrome

de realimentación⁵⁻⁸. En el año 2012 se publicaron los primeros casos de hipofosforemia en prematuros de muy bajo peso y se empezó a especular con un posible síndrome de realimentación como causa⁹⁻¹¹. Posteriormente se ha descrito la fisiopatología, su relación con el aporte elevado de aminoácidos y su posible asociación con mayor riesgo de sepsis, además del riesgo vital propio de la hipofosforemia grave¹²⁻¹⁴.

Los objetivos del presente estudio fueron definir los grupos de riesgo de hipofosforemia en nuestro centro y conocer la frecuencia y magnitud de los episodios precoces de hipofosforemia en los prematuros de mayor riesgo y su distribución temporal en las 2 primeras semanas de vida.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo en un único centro hospitalario de nivel IIIc, desarrollado en 3 fases:

- Fase 1: estudio observacional retrospectivo en el periodo de enero de 2010 a septiembre de 2013, con recopilación de códigos diagnósticos al alta de hipofosforemia en todos los recién nacidos hospitalizados en cuidados intensivos neonatales. Otras variables de estudio: tiempo de gestación, peso al nacimiento y percentil de peso al nacimiento.
- Fase 2: estudio observacional retrospectivo en el periodo de julio a diciembre de 2014 (6 meses) en nacidos con menos de 1.500 g o menos de 32 semanas de gestación. Variables de estudio: peso al nacer, tiempo de gestación, diagnóstico prenatal de crecimiento intrauterino retrasado con signos de insuficiencia placentaria (CIR), hipofosforemia diagnosticada, menor fosforemia detectada, diagnóstico de hipocaliemia (menos de 4 mEq/l) y de hipercalcemia (igual o mayor a 11 mg/dl) concomitantes con hipofosforemia.
- Fase 3: estudio prospectivo de cohortes entre marzo y noviembre de 2014 en 2 poblaciones: nacidos intramuros con menos de 1.500 g y nacidos intramuros con diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino y peso entre 1.500 y 2.000 g. En esta fase se excluyeron los pacientes con malformaciones mayores, con asfisia perinatal con encefalopatía moderada o grave y aquellos cuyos padres denegaron o revocaron el consentimiento.

Variables de estudio

- Determinantes maternos y de la gestación: insuficiencia placentaria o preeclampsia durante el embarazo, enfermedad materna, medicación materna, gestación múltiple, administración prenatal de corticoides y administración prenatal de sulfato de magnesio.
- Datos del nacimiento: tiempo de gestación, peso al nacimiento y su puntuación z, sexo, reanimación con ventilación a presión positiva y puntuación de Apgar a los 5 minutos.
- Parámetros bioquímicos en sangre venosa o arterial en los días de vida 1, 3, 7 y 14: fósforo (hipofosforemia si menor de 4 mg/dl; moderada entre 3 y 3,9 mg/dl; grave entre 2 y 2,9 mg/dl; crítica menor de 2 mg/dl); calcio (hipercalcemia si mayor de 11 mg/dl); potasio (valores normales 4 a 5 mEq/l); sodio (valores normales 135 a 145 mEq/l); cloro (valores normales entre 90 y 110 mEq/l); fosfatasa alcalina (valores normales 100-400 UI/l); creatinina (normal inferior a 0,95 mg/dl).
- Aportes nutricionales realmente administrados (no calculados sobre prescripción): nutrición enteral del día 1 al 14 de vida en ml/kg/día. Nutrición parenteral del día 1 al 14 de vida (aminoácidos, glucosa y lípidos en gramos/kg/día; fósforo en mmol/kg/día; calcio, potasio y sodio en mEq/kg/día).
- Morbilidad al alta: *ductus* arterioso persistente tratado, días de ventilación mecánica invasiva, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar si está presente, saber el grado de displasia que presenta, enterocolitis, sepsis tardía confirmada por hemocultivo, sepsis tardía clínica, leucomalacia periventricular, infarto hemorrágico cerebral, hemorragia intraventricular.

Prácticas nutricionales durante el período de estudio

Inicio de nutrición enteral mínima en las primeras 24 horas salvo contraindicación médica, con calostro materno o leche materna donada pasteurizada. Fórmula artificial si no hubo disponibilidad de leche materna con gestación de 32 o más semanas y peso mayor de 1.500 g. Leche materna y leche donada pasteurizada suplementadas con FM85[®] a partir de los 100 ml/kg/día de aporte enteral. Inicio de nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida, individualizada o estándar (permite administración por vía periférica y aporta 2 g/kg/día de aminoácidos). Aporte intravenoso de sodio, potasio y fósforo (glicerofosfato) a partir de las 48 horas de vida. Aporte de calcio desde el nacimiento. Aporte recomendado de fósforo (mmol/kg/día): 0,5 a 0,8 en la primera semana y 0,5 a 1,5 a partir de los 7 días. Aporte recomendado de calcio: 1,5 a 2 mEq/kg/día la primera semana y 2 a 3,5 mEq/kg/día posteriormente. Equivalencia molar Ca:P 1,6 aproximadamente.

Análisis de los datos

Descripción de variables discretas con sus proporciones, variables continuas con la media o la mediana y la desviación estándar o los valores extremos. Contraste de variables discretas con la prueba de Chi cuadrado. Contraste de variables continuas entre grupos con prueba no paramétrica. Contraste de medidas repetidas según el modelo lineal para contraste multivariado de SPSS. Todos los contrastes bilaterales con nivel de significación de p menor de 0,05.

Aspectos éticos y de confidencialidad

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del centro (referencia 13/343). Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los padres de los recién nacidos participantes en el estudio prospectivo (fase 3). Los datos recogidos en las fases 1 y 2 se extrajeron de las bases de datos clínicas del servicio de neonatología y se recopilaron sin datos identificativos de los pacientes.

Resultados

Fase 1: de un total de 1.394 hospitalizados en UCIN en ese periodo 34 (2,4%) fueron diagnosticados de hipofosforemia durante su ingreso. De ellos, 26 (76%) fueron de 32 o menos semanas de gestación y también 26 nacieron con menos de 1.500 g. Todos los demás presentaron un percentil de peso al nacer inferior a 10, con una gestación entre 33 y 40 semanas, siendo el mayor peso detectado entre los diagnosticados 2.300 g.

Fase 2: de un total de 73 prematuros nacidos con menos de 1.500 g o menos de 32 semanas de gestación, 12 (16,4%) presentaron hipofosforemia, 7 de ellos grave (9,6%) y 5 crítica (6,8%). Todas las hipofosforemias críticas (fosforemia inferior a 2 mg/dl) ocurrieron en los 3 primeros días de vida. Nueve casos (75%) ocurrieron en nacidos con antecedente

Tabla 1 Características de la población estudiada en la fase 3

VARIABLES PRENATALES	DESCRIPCIÓN	OBSERVACIONES
Embarazo gemelar	6 (30%)	5 dobles y uno triple
Patología materna	70%	Otros: enfermedad celíaca y artritis psoriásica
Preeclampsia	5 (25%)	
RPM/ corioamnionitis	6 (30%)	
Diabetes gestacional	1 (5%)	
Otros	2 (10%)	
Medicación materna durante la gestación	9 (45%)	Labetalol, furosemida, nifedipino. Ig anti-D, progesterona, atosibán, ampicilina, eritromicina, ampicilina o amoxicilina, prednisona, broncodilatadores
Corticoides prenatales	18 (90%)	Una dosis: 4; 2 dosis: 10; 3 dosis: 4
Sulfato de magnesio ^a	4 (25%)	
Varones	13 (65%)	
VARIABLES DEL RECIÉN NACIDO	DESCRIPCIÓN	OBSERVACIONES
Edad gestacional (mediana)	30 semanas	Valores extremos 24 y 36
Peso medio al nacimiento (g)	1129,5; DS 431,25	Valores extremos 510 y 1.890
(Puntuación media Z)	(-1,19; DS 1,2)	Valores extremos -3,8 y 1,04
Reanimación con ventilación ^b	14 (70%)	
Puntuación Apgar 5 min < 7	4 (20%)	
DAP tratado	0	
Ventilación mecánica invasiva	4 (25%)	Entre 1 y 8 días
Displasia broncopulmonar	1 (5%)	Grado leve
Enterocolitis necrosante	1 (5%)	
Infección hospitalaria	3 (15%)	Sepsis
Leucomalacia periventricular	3 (15%)	Grados 1, 2 y 4
Hemorragia intraventricular	1 (5%)	Grado 2
Retinopatía del prematuro	0	
Fallecidos	2 (10%)	

CIR: crecimiento intrauterino retardado; DAP: ductus arterioso persistente; DS: desviación estándar; RMP: rotura prematura de membranas.

^a Administrado a la madre preparto para neuroprotección del recién nacido.

^b Reanimación con ventilación con presión positiva intermitente o intubación.

Tabla 2 Descripción de los casos de hipofosforemia y las alteraciones asociadas del calcio y el potasio en sangre

Gestación (semanas)	PRN (g)	Z PRN	Episodios de hipofosforemia (días de vida)			Alteración asociada al potasio (mEq/l)		Alteración asociada al calcio (mg/dl)
			Moderada	Grave	Crítica			
26	510	-2,6	0	1 (3)	1 (7)	No		No
28	520	-2,7	1 (3)	1 (1)	0	HipoK	(3,9)	No
32	580	-3,8	2 (3 y 7)	0	1 (1)	No		HiperCa (11,6)
32	1.140	-1,9	1 (7)	0	2 (1 y 3)	No		No
32	1.160	-2,2	1 (7)	2 (1 y 3)	0	HipoK	(3,7)	No
24	600	-0,5	1 (1)	0	0	HipoK	(3,7)	HipoCa (5,7)
25	720	-0,5	1 (1)	0	0	HipoK	(3,8)	HipoCa (5,8)
30	1.060	-1,4	2 (3 y 7)	0	0	No		No
28	790	-1,3	1 (7)	0	0	HipoK	(3,8)	HiperCa (11,5)

HiperCa: hipercalcemia; HipoCa: hipocalcemia; HipoK: hipopotasemia; PRN: peso del recién nacido; Z PRN: puntuación z del peso al nacimiento.

Tabla 3 Frecuencia de hipofosforemia moderada, grave y crítica detectada en las determinaciones realizadas los días 1, 3, 7 y 14 de vida

Días de vida (determinaciones)	Fosforemia 3-3,9 mg/dl	Fosforemia 2-2,9 mg/dl	Fosforemia < 2 mg/dl	Total (% de muestras)
1 (n = 17)	2	2	2	6 (35%)
3 (n = 18)	3	2	1	6 (33%)
7 (n = 17)	5	0	1	6 (35%)
14 (n = 15)	0	0	0	0
Total (n = 67)	10	4	4	18 (27%)

Tabla 4 Resultados de las determinaciones en sangre de sodio, potasio, fósforo, calcio, creatinina y fosfatasa alcalina, descritos con la media y la desviación estándar entre paréntesis. Análisis con modelo lineal de contraste multivariado para medias repetidas

	Día 1	Día 3	Día 7	Día 14	p
Sodio (mEq/l)	140,85 (6,6)	143 (3,9)	139,4 (6,1)	137,2 (3,7)	0,028
Potasio (mEq/l)	4,73 (0,80)	4,76 (0,55)	5,11 (0,78)	5,05 (0,33)	0,1
Cloro (mEq/l)	108,6 (5,5)	112,8 (6,5)	106,2 (5,1)	105,1 (3,3)	0,041
Calcio (mg/dl)	8,55 (1,76)	9,45 (1,39)	9,51 (1,97)	9,88 (1,51)	0,013
Fósforo (mg/dl)	4,43 (1,5)	4,49 (1,36)	4,48 (1,32)	5,85 (0,87)	0,024
Creatinina (mg/dl)	0,71 (0,18)	0,48 (0,24)	0,52 (0,16)	0,38 (0,21)	0,059
Fosfatasa alcalina (UI/l)	155,8 (42,5)	225,5 (76)	311,7 (141)	302,4 (68,5)	0,014

Tabla 5 Aportes enterales medios en ml por kg y día y parenterales (iv) medios de macronutrientes. Comparación entre los pacientes que presentaron hipofosforemia (HipoP) y los que no la presentaron (PN)

Aportes/kg/día	Días 1 y 2			Días 3 a 6			Días 7 a 14		
	PN	HipoP	p	PN	HipoP	p	PN	HipoP	p
Aporte enteral (mL)	15,3	8,7	0,003	62,6	11,9	0,001	140	49,2	0,004
AA iv (g)	1,29	2,36	0,013	1,45	2,52	0,014	0,15	1,89	0,001
Glucosa iv (g)	5,28	7,44	0,08	3,94	8,99	0,012	0,18	5,08	0,04
Lípidos iv (g)	0,74	0,89	ns	0,93	1,89	0,016	0,04	1,42	0,04

ns: no significativo.

de crecimiento intrauterino retrasado con redistribución de flujos. Los otros 3 correspondieron a nacidos con menos de 1.000 g. En 5 casos (42%) se asoció hipopotasemia y en 3 (25%) hipercalcemia.

Fase 3: de un total de 37 pacientes que cumplían los criterios de entrada, se obtuvo consentimiento de los padres en 20, de los cuales 16 pesaron menos de 1.500 g. Fallecieron 2 pacientes durante la hospitalización por comorbilidad en relación con inmadurez. Las características de la población se recogen en la [tabla 1](#).

El 45% de los pacientes estudiados presentó algún episodio de hipofosforemia (9 de 20). La descripción de los 9 pacientes se presenta en la [tabla 2](#). Presentaron hipofosforemia grave o crítica (< 3 mg/dl) 5 pacientes (25%) con 8 episodios. La distribución temporal de los episodios de hipofosforemia se presenta en la [tabla 3](#).

El 55% de los pacientes con hipofosforemia presentó además hipopotasemia leve, y el 44% alteraciones de la calcemia, la mitad hipocalcemia importante y la mitad hipercalcemia leve. En la [tabla 4](#) se describen los

resultados del resto de parámetros analizados en sangre. Se observa una tendencia temporal significativa de incremento del calcio, el fósforo y la fosfatasa alcalina y de descenso del sodio, el cloro y la creatinina. El 20% presentó hipernatremia leve, con una natremia máxima de 155 mEq/l.

El peso al nacimiento y la puntuación z de peso al nacimiento fueron significativamente menores en los pacientes con hipofosforemia (prueba de Mann Whitney, $p=0,001$ y $0,014$ respectivamente), pero no la edad gestacional ($p=0,18$).

No se encontraron diferencias entre los pacientes con hipofosforemia y los que no la presentaron en cuanto al sexo, el tipo de reanimación, el antecedente de preeclampsia materna ni a la administración prenatal de sulfato de magnesio.

Los pacientes con hipofosforemia recibieron menos volumen de nutrición enteral en las 2 primeras semanas, y por lo tanto más aporte parenteral ([tabla 5](#)), con mayor aporte intravenoso de aminoácidos, glucosa y lípidos. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los aportes

Tabla 6 Aportes intravenosos medios de calcio y fósforo en la primera semana de vida. Comparación entre pacientes que presentaron hipofosforemia (HipoP) y los que no la presentaron (PN). Las diferencias no tienen significación estadística en la prueba de Mann Whitney

Aportes/kg/día	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5	
	PN	HipoP	PN	HipoPN	PN	HipoP	PN	HipoP	PN	HipoP
Calcio (mEq)	0,88	0,91	0,97	1,16	1	1,06	0,94	0,9	0,67	0,84
Fósforo (mmol)	0	0,12	0,27	0,47	0,49	0,59	0,48	0,61	0,42	0,70

intravenosos de calcio y fósforo en los 5 primeros días (tabla 6). A partir de los 6 días las diferencias en la proporción de nutrición parenteral recibida hacen espurio el análisis. Ningún paciente recibió insulina.

Discusión

Los estudios recientes coinciden en describir la desnutrición intrauterina, el peso al nacimiento inferior a 1.000 g y el elevado aporte precoz de aminoácidos como factores de riesgo para desarrollar hipofosforemia en la primera semana de vida^{10,12,14}. Nuestro estudio confirma estos hallazgos y encuentra en el estudio prospectivo una elevada frecuencia de hipofosforemia, aproximadamente un tercio de los controles efectuados los días 1, 3 y 7 de vida, un 22% de ellos en el rango de hipofosforemia crítica. Los casos se concentran en nacidos con menos de 1.000 g, o con menos de 1.200 g y desnutrición fetal. En adultos se ha descrito que los síntomas aparecen con valores por debajo de 1,5 mg/dl o antes si el descenso es rápido⁸. En los recién nacidos los niveles de fósforo en sangre son más elevados que en el adulto, y la caída de los niveles tras la ligadura del cordón puede ser muy rápida si no se aporta en la nutrición enteral o parenteral. Hemos visto en ocasiones pacientes extremadamente pequeños con fosforemias de 0,5 mg/dl que han precisado aportes de hasta 3,5 mmol/kg/día para corregir la hipofosforemia, tal como se ha descrito por algunos autores⁹. Estos pacientes corren riesgo vital inmediato, pero el resto también puede sufrir las repercusiones clínicas descritas, tanto en población adulta y en población pediátrica crítica¹⁵ como en recién nacidos^{12,16}.

Esta eclosión de la hipofosforemia parece tener 2 causas bien descritas. Por un lado, un síndrome de realimentación, como el que ocurre en pacientes adultos críticos en los 3 primeros días de la realimentación, originado por una desnutrición intrauterina¹⁴ en el contexto de una fase de rápido crecimiento fetal y una nutrición parenteral agresiva tras el nacimiento, con elevado aporte de aminoácidos especialmente^{17,18}. Por otro lado, la práctica de no aportar sodio ni potasio intravenoso en las primeras 48 horas de vida en los prematuros de muy bajo peso limita el aporte de sales de fosfato en los 2 primeros días, agravando la hipofosforemia. Además la relación molar de aporte calcio: fósforo 1:1,6 que se ha venido utilizando es probablemente inadecuada. Se necesitan 10 mg (0,33 mmol) de fósforo para retener 1 g de aminoácidos, por lo que en la situación descrita parece más fisiológico un cociente molar entre 1,2:1 y 1:1. Obviamente, cuando se ha producido ya la hipofosforemia la reposición obligada de fósforo invertirá este cociente.

Este estudio tiene varias limitaciones; entre ellas haberse realizado en un único centro, el pequeño tamaño de la

muestra del estudio prospectivo, la elevada tasa de rechazo de los padres a participar (probablemente por el mayor número de extracciones que se hicieron a estos pacientes respecto al cuidado estándar) y por el carácter retrospectivo de las fases 1 y 2. En estos 2 estudios retrospectivos la hipofosforemia ha sido muy probablemente infradiagnosticada y, además, en la fase 1 no fue posible averiguar en qué momento se produjo. Aunque es probable que el patrón fuera similar al demostrado en la fase 3, hemos observado hipofosforemias tardías en el contexto de sepsis o en la realimentación tras enterocolitis. En cuanto a la población incluida en la fase 3, llama la atención la elevada tasa de enfermedad materna en la gestación y la elevada gemelaridad. Además, la morbilidad de este pequeño grupo no se puede considerar representativa de la morbilidad general del grupo de menores de 1.500 g o menos de 32 semanas en nuestra unidad. Por todo ello es difícil atribuir efectos clínicos en esta pequeña muestra a la hipofosforemia.

A pesar de las limitaciones, nos vimos obligados a la vista de los resultados a cambiar las prácticas de nutrición parenteral, aporte de iones y controles bioquímicos de los pacientes. En primer lugar se estableció la necesidad de hacer controles de fósforo en la primera semana de vida en este grupo de riesgo (menores de 1.000 g al nacer y recién nacidos con antecedente de crecimiento intrauterino retrasado con z inferior a -2)¹⁹ y en los pacientes críticos en realimentación después de la primera semana. En segundo lugar se estableció iniciar el aporte de sodio y fósforo no más tarde de las 24 horas de vida. Si se quiere mantener un aporte de 2 a 3 g de aminoácidos desde el nacimiento, probablemente habrá que iniciar el aporte de fósforo también el primer día de vida aportando entre 0,5 y 1 mmol/kg/día. Aunque se necesitan más estudios para definir la seguridad y eficacia de estos cambios, ya existen datos de la buena tolerancia de un aporte de sodio moderado desde el nacimiento¹⁸, sin incremento de la hipernatremia siempre que se controlen adecuadamente los balances de agua.

Como conclusión, este pequeño estudio muestra que la hipofosforemia se encuentra con frecuencia en los niños con menos de 1.000 g o con menos de 1.200 g y desnutrición fetal que reciben aportes de aminoácidos desde el primer día en la nutrición parenteral. La hipofosforemia puede alcanzar valores críticos por lo que probablemente debamos estandarizar el control del fósforo en este grupo de pacientes y reconsiderar los aportes de iones en los 2 primeros días de vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR, editores. Manual of neonatal care. 7th ed Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Gomella TC, Cunningham MD, Eyal FG, editores. Neonatology. 7th ed McGraw-Hill Education LLC; 2013.
3. Costello I, Powell C, Williams AF. Sodium glycerophosphate in the treatment of the neonatal hypophosphataemia. *Arch Dis Child*. 1995;73:F44-5.
4. Mallet E. Hypophosphatémies aiguës: prise en charge. Management of acute hypophosphatemia. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13:522-7.
5. Solomon SM, Kirgy DF. The refeeding syndrome: A review. *JPEN*. 1990;14:90-7.
6. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of refeeding syndrome. *Nutrition*. 2001;17:632-7.
7. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:625-33.
8. Fernández MT, López MJ, Álvarez P, Arias J, Varela JJ. Síndrome de realimentación. *Farm Hosp*. 2009;33:183-93.
9. Mizumoto H, Mikami M, Oda H, Hata D. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. *Pediatr Int*. 2012;54:715-7.
10. 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;25:317-21.
11. Nesargi SV, Bhat SR, Rao PNS, Iyengar A. Hypercalcemia in extremely low birth weight neonates. *Indian J Pediatr*. 2012;79:124-6.
12. Moltu SJ, Strømme K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia—a randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2013;32:207-12.
13. Christmann V, de Grauw AN, Visser R, Matthijsse RP, van Goudoever JB, van Hijst AFJ. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *JPGN*. 2014;58:398-403.
14. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, de Felice C, Robillard PY, et al. Initial amino acid intake influence calcium and phosphorus in preterm infants. It is the time to change the composition of the early parenteral nutrition. *Plos One*. 2013;8:e72880.
15. Kilic O, Demirkol D, Uysel R, Citak A, Karabocuoglu M. Hypophosphatemia and its clinical implications in critically ill children: A retrospective study. *J Crit Care*. 2012;27:474-9.
16. Dreyfus L, Fischer Fumeaux CJ, Remontet L, Essomo Megnier, Mbo Owono MC, Laborie S, et al. Low phosphatemia in extremely low birth weight neonates: A risk factor for hyperglycemia? *Clin Nutr*. 2016;35:1059-65.
17. Guellec I, Gascoin G, Beuchee A, Boubred F, Tourneux P, Ramful D, et al. Biological impact of recent guidelines on parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:605-9.
18. Senterre T, Abu Zahirah I, Pieltain C, de Halleux V, Rigo J. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:491-8.
19. Catache M, Leone CR. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2003;92:76-80.