

HIPOFOSFATEMIA EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO EXTREMO O MUY PREMATURO

Dra. Vahinger M*

1. Introducción

Con el uso de la nutrición parenteral (NP) con altas concentraciones de aminoácidos (AA) desde el primer día de vida se ha observado una disminución de la hiperkalemia no oligúrica (1); Sin embargo, un nuevo trastorno metabólico que incluye hipofosfatemia, hipokalemia e hipercalcemia ha sido reportado (2-5). La detección del fósforo dentro de la primera semana de vida es una práctica incorporada más recientemente a partir de la verificación de los efectos de la introducción de la nutrición temprana sobre los electrolitos.

2. Prevalencia

La prevalencia en las primeras 2 semanas de vida de hipofosfatemia, definida como un fósforo sérico menor a 4 mg/dl, en una población de recién nacidos prematuros (RNPT) menores de 1.250 g que recibían NP con alta concentración de AA desde el primer día fue de 91%. La prevalencia de hipofosfatemia severa definida como un fósforo sérico menor a 2 mg/dl fue del 34%. (3).

* Médica Neonatóloga HMI. Ramón Sardá.

3. Definición

El metabolismo del fósforo y su concentración plasmática están influenciados por el aporte temprano de proteínas y calorías. (2-5) La NP con concentración alta de AA se asocia al denominado síndrome de realimentación que tiene como principal marcador bioquímico una hipofosfatemia aguda observada usualmente entre el 3er y 4to día de nutrición. (6) Reintroducida la nutrición, el concomitante aumento de los niveles de insulina estimula el movimiento de fósforo y potasio al interior de la célula con hipofosfatemia e hipokalemia. Otras causas de hipofosfatemia son los aportes inadecuados y las pérdidas renales de fósforo (6). La hipercalcemia e hipercalciuria son observadas entre el 4to y 8vo día. Las causas de hipercalcemia son el exceso de calcio o la hipofosfatemia. Además, varias drogas, la acidosis metabólica, la patología renal y el déficit de vitamina D aumentan la excreción urinaria de calcio. (7). La fosfatemia y la kalemia se normalizan a partir del 7mo día y permanecen estables durante la segunda semana. (5)

4. Fisiopatología

Durante el último trimestre de la gestación el pasaje transplacentario y la acreción fetal mineral es particularmente alta; 90-130 mg/kg/día de calcio, 65-75 mg/kg/día de fósforo y 2,9-4,8 mg/kg/día de magnesio. Después del nacimiento hay un cambio significativo del metabolismo mineral óseo: desde un depósito mineral óseo máximo durante la vida fetal a una estimulación posnatal del turn-over óseo para su remodelación. El calcio aportado es utilizado para la mineralización ósea. Por el contrario, el fósforo es destinado principalmente al metabolismo energético y crecimiento de la masa magra y, el resto, a la mineralización ósea. La reabsorción renal tubular de fósforo es elevada en los prematuros (8)

El fosfato es el principal anión intracelular. Es componente de estructuras como fosfolípidos de membrana, ácidos nucleicos y nucleoproteínas. Su función metabólica en el metabolismo energético, a través del ATP, 2-3 difosfoglicerato y creatinfosfo quinasa, determina importantes efectos colaterales de su déficit observables en el tono y la actividad muscular. Además, tiene un control en el ácido base, en el crecimiento celular y en la migración de fagocitos y células inmunes. Suministrado un aporte alto de proteínas, en insuficiente aporte de electrolitos y minerales, se produce un ingreso de fósforo, potasio y magnesio al compartimento intracelular mediado por la insulina. En caso de déficit de fósforo éste es orientado primariamente al metabolismo celular aún a expensas de la resorción ósea. Como consecuencia de la hipofosfatemia, aumenta la 1,25 (OH)₂ vitamina D con hipercalcemia e hipercalciuria y disminuye la secreción de paratohormona. El aumento de la calcemia puede ser marcada ya que el calcio

puede no ser secretado adecuadamente a nivel tubular las primeras semanas de vida. Este es el mecanismo descrito para la hipofosfatemia en el síndrome de nutrición placentaria incompletamente restaurada. (2,4). La estricta relación entre el aporte de AA, el fósforo y el potasio no es exclusiva de los prematuros con nutrición parenteral. Este fenómeno de la privación de fósforo también es observable en prematuros alimentados de forma enteral cuando el aporte de proteínas no está acompañado de modificaciones en la relación calcio/fósforo. (2)

5. Diagnóstico

5.1 Clínico

La hipofosfatemia es más frecuente en los prematuros con restricción de crecimiento intrauterina (RCIU). (3,4, 9, 10)

Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia aguda incluyen falla miocárdica, falla respiratoria y rabdomiolisis (6)

La hipokalemia (K menor a 3,5 meq/l) puede causar arritmias con prolongación del intervalo QT, ileo y defectos de la concentración renal. (11) La hipercalcemia (calcio sérico mayor a 11,0 mg/dl o calcio iónico mayor a 1,25 mmol/L) puede ser asintomática y detectada en laboratorio pero la hipercalcemia grave (calcio sérico mayor a 14 mg/dl) incluye hipotonía, encefalopatía, hipertensión, distres respiratorio, vómitos, estreñimiento, poliuria y requiere una intervención inmediata. (12)

En los extremadamente prematuros la hipofosfatemia podría representar un factor de riesgo para la hiperglucemia mediante un aumento de la resistencia a la insulina y su déficit de producción en la células beta. (13). Asimismo, se ha encontrado asociación entre la hipofosfatemia durante la primera semana de vida y sepsis tardía. (14)

5.2 Bioquímico

Definido el problema y su prevalencia, explicada la fisiopatología y considerando las recomendaciones de otros autores (8) se propone el siguiente plan de control en sangre.

Tabla 1. Control Bioquímico del metabolismo mineral

| Determinación | Valor normal | Momento de control | Objetivo | Acción |
|-----------------------------|-------------------|--|---|--|
| Fósforo (P) | 5,5-9,3 mg/dl | Día 1-2 | Hipofosfatemia: Déficit de aporte, RCIU | Aumentar aporte de P, NP: Ca/P<1 Controlar FAL |
| | | 1ra semana: 3 x sem | Hiperfosfatemia (rara): Insuficiencia renal prolongada | Disminuir aporte de P Aumentar aporte de Ca Controlar vitamina D |
| Calcio (Ca) | 8,0-11,2 mg/dl | 2da semana: 2 x sem cada 10-15 días | Hipocalcemia Déficit de Ca y/o vitamina D | Aumentar aporte de Ca Controlar vitamina D Aumentar aporte de Mg |
| | | | Hipomagnesemia | |
| | | | Hipercalcemia: Déficit de fósforo, Exceso de aporte de calcio | Aumentar aporte de P, NP: Ca/P<1 Aumentar aporte de P, disminuir aporte de Ca |
| Magnesio (Mg) | 1,9-3,6 mg/dl | | Hipomagnesemia: Déficit de Mg | Aumentar aporte de Mg |
| | | | Hipermagnesemia: Prematuros Insuficiencia renal transitoria Sulfato de Mg a la madre | Disminuir aporte de Mg |
| Fosfatasa alcalina (FAL) | 150-400 UI/l | Día 1-2, día 8- 10 Cada 10-15 días | Aumento rápido: Vigilancia dinámica | Descartar causa hepática Verificar P y vitamina D Aumentar aporte de P |
| Vitamina D | 150-400 UI/l | Día 1-2 (estatus). | Carencia: Carencia materna Déficit de aporte | Aumentar aporte a 800- 1000 UI/día |
| | | Periódico | Sobrecarga: Exceso de aporte | Disminuir aporte |

6. Prevención

6.1 Acciones tempranas (primera semana). Optimización de NP

- ✓ El glicerofosfato de calcio idealmente es una excelente fuente de calcio y fósforo.
- ✓ Aporte de calcio (25-40 mg/kg/día) y de fósforo (18-31 mg/kg/día) desde las primeras horas de vida.
- ✓ Aumentar progresivamente el aporte de calcio (80-100 mg/kg/día) y fósforo (62-78 mg/kg/día)
- ✓ Relación Calcio/fósforo inicial de 0,8 y al final de la primera semana de 1. El mayor requerimiento de fósforo resulta de la retención proteica precoz por el aporte elevado de AA. (8,15)

6.2 Acciones tardías (>primera semana). Optimización de aporte enteral

- ✓ En leche humana la absorción de calcio es del 60% y la del fósforo del 90% (8)
- ✓ Relación molar calcio/fósforo=1,25-1,40 (1,6-1,8 en masa) (8)
- ✓ Uso de fortificadores de leche humana
- ✓ Adecuar aporte enteral a las recomendaciones (16)

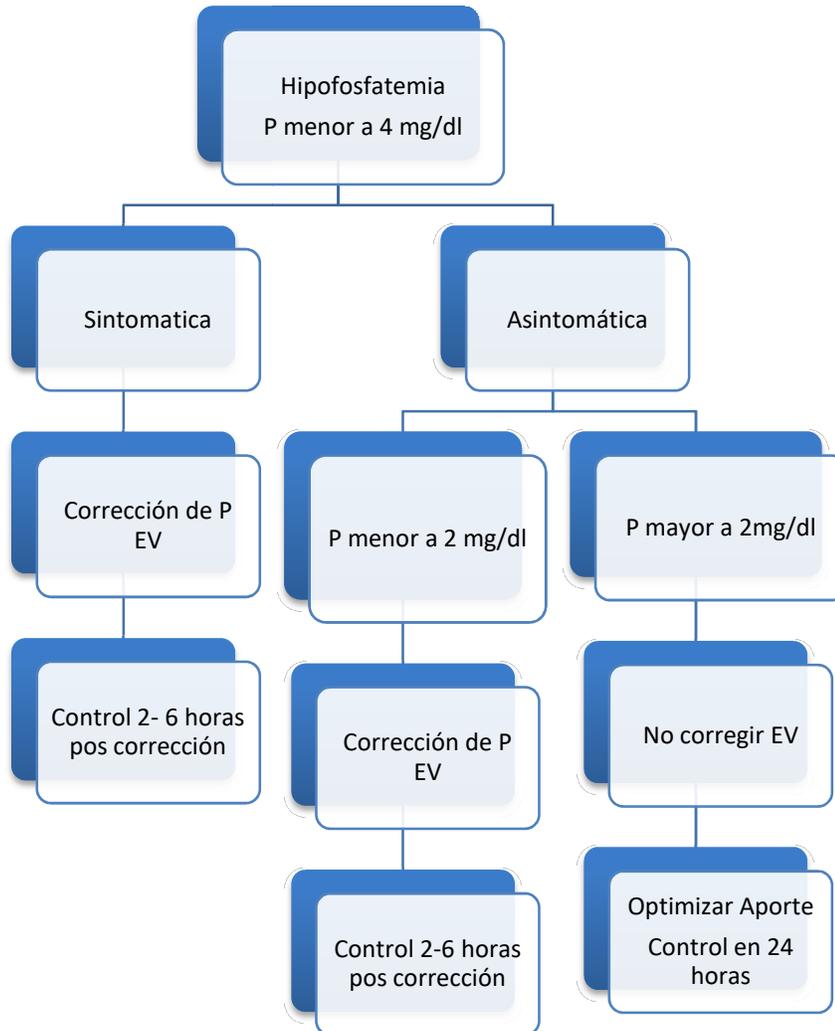
Tabla 2. Recomendaciones de energía, proteínas, calcio, fósforo según edad gestacional

| | Micropre-maturo <29 sem | Prematuro 29-34 sem | Pretérmino tardío 34-38 sem | Posalta | Término > 38 sem |
|-------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------|---------------------|
| Energía (Kcal/kg) | 120-140 | 110-130 | 110-130 | 105-125 | 90-110 |
| Proteínas (g/kg) | 3,5-4,5* | 3,5-4,2 | 3,0-3,6 | 2,8-3,2 | 1,5-2,3 |
| Calcio (mg/kg) | 120-180 | 120-160 | 70-140 | 100-120 | 80-100 |
| Fósforo (mg/kg) | 60-90 | 60-90 | 35-90 | 35-75 | 35-75 |

* Dependiendo de la necesidad de crecimiento compensatorio.

7. Tratamiento

7.1 Algoritmo de tratamiento



Manifestaciones clínicas

Hipokalemia *
 Hipercalcemia
 Falla miocárdica. Arritmias. Hipotensión
 Falla respiratoria. Falla extubación
 Hipotonía
 Rabdomiólisis
 Hemólisis
 Gastrointestinales: Vómitos, intolerancia oral,
 íleo, distensión abdominal, estreñimiento
 Hiperglucemia

Optimizar siempre NP
 Establecer o restablecer aporte
 enteral de P lo antes posible

a Corrección de P según fosfatemia

| Fosfatemia (mg/dl) | Fósforo EV (mg/kg) |
|-----------------------|-----------------------|
| < 1 | 10 |
| 1-1,4 | 8 |
| >1,5 | 4 |

Diagnosticar y tratar otras causas de las mismas manifestaciones clínicas

* Aumentar aporte o corrección EV rápida de K según valor de K plasmático

7.2 Formas de administración

7.2.1 Administración parenteral (15)

Fósforo: 1mmol=31 mg

Sal: monosódico/disódico

Ampolla: 1 ml=93 mg de fósforo=3 mmol de fosforo y 4 mEq de sodio (17)

Sal: monopotásico / dipotásico

Ampolla 1ml=93 mg de fósforo=3 mmol de fósforo y 4,4 mEq de potasio

Concentración máxima máxima

Vía central 0,12 mmol/ml

Vía periférica 0,05 mmol/ml

Velocidad de infusión: 0,06 mmol/Kg/hora

Solventes compatibles: solución fisiológica, dextrosa 5%

Incompatible con calcio

Precaución: monitoreo cardíaco

Modo de preparación

Fosfato monodisódico 0,5 ml= 1,5 mmol= 46,5 mg de fosforo elemental

1) Vía central

Se logra con 0,5 ml de fosfato + 12 ml de solución fisiológica

2) Vía periférica

Se logra con 0,5 ml de fosfato +30 ml de solución fisiológica

Pasa endovenoso en 6 horas

Por ejemplo recién nacido 1Kg con vía central. Corrección 10 mg/Kg

Preparo solución 1.

De solución 1 tomar 10 mg

46,5 mg de fósforo.....12,5 ml

10 mg de fósforo.....x= 2,6 ml

Tomar 2,6 ml de la solución 1 y administrar en 6 horas por vía central a 0,4 ml/hora

7.2.2 Administración enteral

Si el recién nacido tolera vía enteral con un aporte mayor de 50 ml/kg/día de leche se puede indicar aporte de fosfato mono dipotásico vía oral.

Referencias Bibliográficas

1. Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, Martin D, et al. The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1088–93.
2. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in pre- term infants-it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One*. 2013;8:1-9.
3. Brener Dik PH, Galletti MF, Fernández Jonusas SA, Alonso G, et al. Early hypophosphatemia in preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *J Perinatol*. 2015;35 (9):712-5.
4. Mena Nannig P, Cubillos Celis MP, Toro Jara C, Zuñiga Vergara C. Perfil bioquímico en sangre de cordón en prematuros extremos y crecimiento fetal. *Rev Chil Pediatr*. 2015;87:250-4.
5. Senterre T, Abu Zahirah I, Pieltain C, de Halleux V, et al. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:491-8.
6. 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.
7. Cristmann V, de Grauw AM, Visser R, et al. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *JPGN*;58:398-403.
8. Pieltain C, Senterre T, De Halleux V, Rigo J. Ca, P ET Mg : MÉTABOLISME POSTNATAL ET BESOINS NUTRITIONNELS CHEZ LE PRÉMATURÉ EN ALIMENTATION PARENTÉRALE OU ENTÉRALE . *Rev Med Liège* 2015; 70 : 12 : 629-637
9. Ross JR, Finch C, Ebeling M, Taylor SN. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. *J Perinatol*. 2013;33:717-20.
10. Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, Sairenchi T, et al. 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.
11. Simmons CF, tratamiento hidroelectrolítico. En Cloherty JP, Stark AR ed. *Manual de cuidados neonatales* 3ra ed. Barcelona: Masson SA; 1999. p 106-107.
12. Huttner KM. Hipocalcemia, hipercalcemia e hipermagnesemia. En Cloherty JP, Stark AR ed. *Manual de cuidados neonatales* 3ra ed. Barcelona: Masson SA; 1999. p 631-633.
13. [Dreyfus L](#), [Fischer Fumeaux CJ](#), [Remontet L](#), [Essomo Megnier Mbo Owono MC](#), et al. Low phosphatemia in extremely low birth weight neonates: A risk factor for hyperglycemia? [Clin Nutr](#). 2016 Oct;35(5):1059-65.

14. Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW, et al. Enhanced feeding in very-low- birth-weight infants may cause ^[1]_[SEP] electrolyte disturbances and septicemia: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32:207e12.
15. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2360-2365
16. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S72-80.
17. Hospital Garrahan. Boletín Cime. Electrolitos actualización. 2004