

Hipofosfatemia y su relación con el inicio del soporte nutricional en pacientes críticos

VICTORIA GONZÁLEZ, ESTEBAN ASINARI, FEDERICO VIANO, SILVIA BARZÓN,
CAYETANO GALLETI

Unidad de Terapia Intensiva, Sanatorio Allende, Córdoba

Correspondencia:

Mgtr. Victoria González

victoriacgonzalez@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Hipofosfatemia
- Soporte nutricional
- Pacientes críticos

Resumen

Objetivos: Establecer la relación entre el inicio del soporte nutricional y el desarrollo de hipofosfatemia. Determinar la incidencia de hipofosfatemia, evaluar el desarrollo de hipofosfatemia en pacientes clasificados "en riesgo" de desarrollar síndrome de realimentación según la guía NICE, relacionar hipofosfatemia y gravedad de la enfermedad mediante el puntaje APACHE II.

Materiales y Métodos: Estudio analítico, observacional y retrospectivo, que evaluó la determinación plasmática seriada antes del inicio del soporte nutricional y al primer día de este, en 61 enfermos críticos. Los pacientes fueron clasificados como "con riesgo" o "sin riesgo" de desarrollar síndrome de realimentación según la guía NICE y se calculó el puntaje APACHE II. El análisis se llevó a cabo con las prueba t de Student y correlación lineal para datos cuantitativos, y ji al cuadrado para datos cualitativos. Se consideraron estadísticamente significativos valores $p < 0,05$.

Resultados: El nivel de fosfato del día 0 sin alimentación al día 1 del soporte nutricional disminuyó significativamente ($p = 0,001$). La incidencia de hipofosfatemia al día 1 fue del 6% y la de hipofosfatemia grave, 2,6%. La clasificación mediante la guía NICE no produjo diferencia significativa en el valor de fosfato ($p = 0,103$). No se halló asociación entre hipofosfatemia y puntaje APACHE II ($p = 0,73$).

Conclusiones: La disminución del nivel de fosfato en pacientes críticos al comienzo del soporte nutricional manifiesta la relación de este ion con el inicio de la alimentación. La hipofosfatemia no fue condicionada por la clasificación "en riesgo" según la guía NICE o la gravedad de la enfermedad por APACHE II. Estos hallazgos confirman la importancia del monitoreo periódico de los valores de fosfato y de aquellos factores de riesgos que puedan conducir a su disminución.

Key words

- Hypophosphatemia
- Nutritional support
- Critically ill patients

Abstract

Objectives: Establish the relationship between onset of nutritional support and development of hypophosphatemia. To determine the incidence of hypophosphatemia and assess development of hypophosphatemia in patients classified as "at risk" of refeeding syndrome according to NICE guide. To relate hypophosphatemia and severity of the disease through APACHE II score.

Materiales and Methods: Analytical, observational and retrospective study to evaluate the serial laboratory results before nutritional support and the first day of it in 61 critically ill patients. Patients were classified as "at risk" or "not at risk" of developing refeeding syndrome according to NICE guide and APACHE II score. Analysis of quantitative data was performed using Student t test and linear correlation; chi-squared test was used for qualitative data. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Phosphate level without food on day 0 to day 1 of nutritional support decreased significantly ($p = 0.001$). The incidence of hypophosphatemia to day 1 was 6% and that of severe hypophosphatemia was 2.6%. NICE guide classification produced no significant difference in the level of phosphate ($p = 0.103$). No association between hypophosphatemia and APACHE II score ($p = 0.73$) was found.

Conclusiones: The decreased level of phosphate found at the start of nutritional support in critically ill patients shows the relationship of this ion with the start of feeding. Hypophosphatemia was not conditioned by "at risk" classification according to the NICE guide or the severity of the disease according to APACHE II score. These findings confirm the importance of regular monitoring of phosphate and those risk factors that could lead to its decline.

Introducción

La hipofosfatemia en pacientes críticos tiene una alta prevalencia que obedece a una combinación de factores, y se asocia a un incremento de la mortalidad. El 45% de las hipofosfatemias hospitalarias ocurren en pacientes bajo cuidados intensivos, causada por tres mecanismos diferentes: disminución de la absorción intestinal, incremento en la excreción renal y redistribución interna del fosfato inorgánico. La redistribución celular es la causa más común de hipofosfatemia en Terapia Intensiva y puede ser provocada por alcalosis respiratoria, administración de glucosa e insulina o inicio de la alimentación al promover la estimulación del metabolismo hidrocarbonado.

Los altos niveles circulantes de catecolaminas exógenas o endógenas originan una disminución del fosfato circulante por inducción de la glucólisis o incremento de su excreción renal (traumas, quemados). Otras causas comunes son la acidosis metabólica y la hipotermia.^{1,2} También se ha descrito una menor absorción de fósforo por antiácidos y un incremento de su excreción urinaria por diuréticos.^{3,4}

En pacientes con sepsis y bacteriemias por microorganismos gramnegativos, la hipofosfatemia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, con

una mortalidad aumentada ocho veces en pacientes sépticos con concentraciones de fósforo < 1 mg/dl (cociente de posibilidades [odds ratio, OR] 7,98; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 2,3-27,6; $p = 0,001$).⁵

La hipofosfatemia también puede ser inducida por la expansión de volumen que incrementa el aclaramiento de fosfato a nivel renal; por drogas, como la ifosfamida, o por la rápida proliferación de células hematopoyéticas.³ Por otro lado, el inicio del soporte nutricional (SN), tanto oral, como la nutrición enteral (NE) o nutrición parenteral (NP), manifiesta esta característica.

El síndrome de realimentación (SR), que aparece dentro de los 2-5 días de iniciar el SN, se acompaña de una serie de anormalidades metabólicas en las que se observa la disminución del nivel plasmático no solo de fósforo, que se considera la característica más significativa, sino también de potasio, magnesio, sodio y calcio, e hiperglucemia y déficit de tiamina.^{1,3,6-10}

Algunos pacientes experimentan una disminución asintomática del fósforo y anormalidades del laboratorio como las ya nombradas, acompañadas de alteraciones en el equilibrio de fluidos, debido a la menor excreción de agua y sodio, lo que genera complicaciones, tales como edema agudo de pulmón, arritmia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva.^{1,4,6,11} La reintroducción de la nutrición conlleva a un descenso

de la neoglucogénesis y del metabolismo anaerobio. La secreción de insulina secundaria a la ingesta de carbohidratos incrementa la captación de fosfato y de otros iones (potasio, magnesio) por la célula originando su descenso plasmático. Dentro de la célula, el fosfato es vital para algunas vías metabólicas, además de la producción de energía en forma de adenosín trifosfato.^{1,6,7,10-12}

El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) ha desarrollado una guía "Nutrition support in adults" con criterios para determinar el riesgo de desarrollar SR y pautas sobre cómo iniciar y progresar con el SN. Considera que aquellos pacientes clasificados "en riesgo" deben ser atendidos por profesionales que estén capacitados y posean conocimientos sobre las necesidades nutricionales y el SN.¹³

Los síntomas de hipofosfatemia se manifiestan con valores <1,5 mg/dl o con concentraciones superiores si el descenso es rápido, son muy evidentes con niveles <1 mg/dl que pueden provocar complicaciones respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, musculares o hematológicas.^{10-12,14}

El objetivo principal de este estudio fue establecer la relación entre el inicio del SN y el desarrollo de hipofosfatemia. Los objetivos secundarios fueron: 1) determinar la incidencia de hipofosfatemia, 2) evaluar el desarrollo de hipofosfatemia en pacientes clasificados "en riesgo" de SR según la guía NICE y 3) relacionar hipofosfatemia y gravedad de la enfermedad mediante el puntaje APACHE II.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, retrospectivo, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud del Sanatorio Allende. Se incluyó a pacientes adultos (>18 años de edad) de ambos sexos, internados en la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio Allende, un centro polivalente de tercer nivel, del 1 de abril de 2013 al 31 de diciembre de 2014, por patologías médicas o quirúrgicas, y que hubieran recibido SN enteral o parenteral y contaran con determinación plasmática de la fosfatemia de 24 a 48 horas antes de iniciar el SN y luego al primer día de iniciado. Se excluyó a pacientes <18 años, aquellos con hipofosfatemia antes de comenzar el SN, con enfermedades que limitan la absorción (Crohn, síndrome de intestino corto, radiación), diabéticos insulino dependientes, consumidores crónicos de alcohol, en hemodiálisis o con insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), aquellos tratados con fármacos, como antiácidos con aluminio o magnesio, de uso prolongado, diuréticos, como acetazolamida.

En primer lugar, se buscó en las fichas de pacientes del Servicio de Soporte Metabólico y Nutricional a aquellos con análisis bioquímicos seriados de 24-48

horas antes de iniciar el SN (día 0) y el día 1, y que cumplieran con los criterios de inclusión. Luego, se los clasificó como: "con riesgo" o "sin riesgo" de desarrollar SR, según los criterios de la guía NICE.¹³

1. Pacientes con uno o más de los siguientes criterios que determinan riesgo de SR:
 - índice de masa corporal <16 kg/m²
 - pérdida de peso intencional >15% en los últimos 3-6 meses
 - baja o nula ingesta nutricional >10 días
 - bajos niveles de fósforo, potasio o magnesio antes de la realimentación
2. Pacientes con dos o más de los siguientes criterios que determinan un riesgo de SR:
 - índice de masa corporal <18,5 kg/m²
 - pérdida de peso intencional >10% en los últimos 3-6 meses
 - baja o nula ingesta nutricional >5 días
 - antecedente de abuso de alcohol o drogas, incluye insulina, quimioterapia, antiácidos o diuréticos

Además, se calculó la gravedad de la enfermedad con el puntaje APACHE II, y si el valor era ≥20, se consideró que el riesgo de muerte estaba aumentado de manera significativa.¹⁵ Todos fueron evaluados nutricionalmente utilizando como herramienta la valoración global subjetiva, y se los clasificó como: bien nutridos (A), sospecha de desnutrición o desnutrición moderada (B) y desnutrición severa (C).¹⁶ Para el SN se utilizaron productos enterales poliméricos con fibras o sin ellas, normocalóricos (1 kcal/ml) o hipercalóricos (1,5 kcal/ml), con un aporte promedio de 4 mEq de fósforo/100 ml, según el requerimiento de cada uno. La alimentación parenteral se efectuó con bolsas 3 en 1, con un aporte de fósforo de 10 mEq/l y 900 kcal/l.

En la Figura 1, se muestra el esquema de reclutamiento, análisis y exclusión de los pacientes.

Extracción de muestras biológicas

Las muestras de sangre se obtuvieron durante los controles de rutina solicitados por el médico interviniente. Se tomaron muestras de sangre por venopunción según la técnica habitual del Laboratorio Central.

Determinaciones analíticas

En el laboratorio del Sanatorio, se realizaron las determinaciones bioquímicas de rutina con analizadores Roche/Hitachi; las muestras de plasma se recogieron en tubos Vacutainer™ para determinar fósforo, magnesio, potasio, glucemia y creatinina.

Los valores de los iones fueron clasificados en: hipofosfatemia leve-moderada <2,5- >1,5 mg/dl o grave <1,5 mg/dl, hipomagnesemia leve-moderada 1-1,5 mg/dl o grave <1 mg/dl e hipopotasemia leve-moderada <3,5-2,5 mEq/l o grave <2,5 mEq/l.

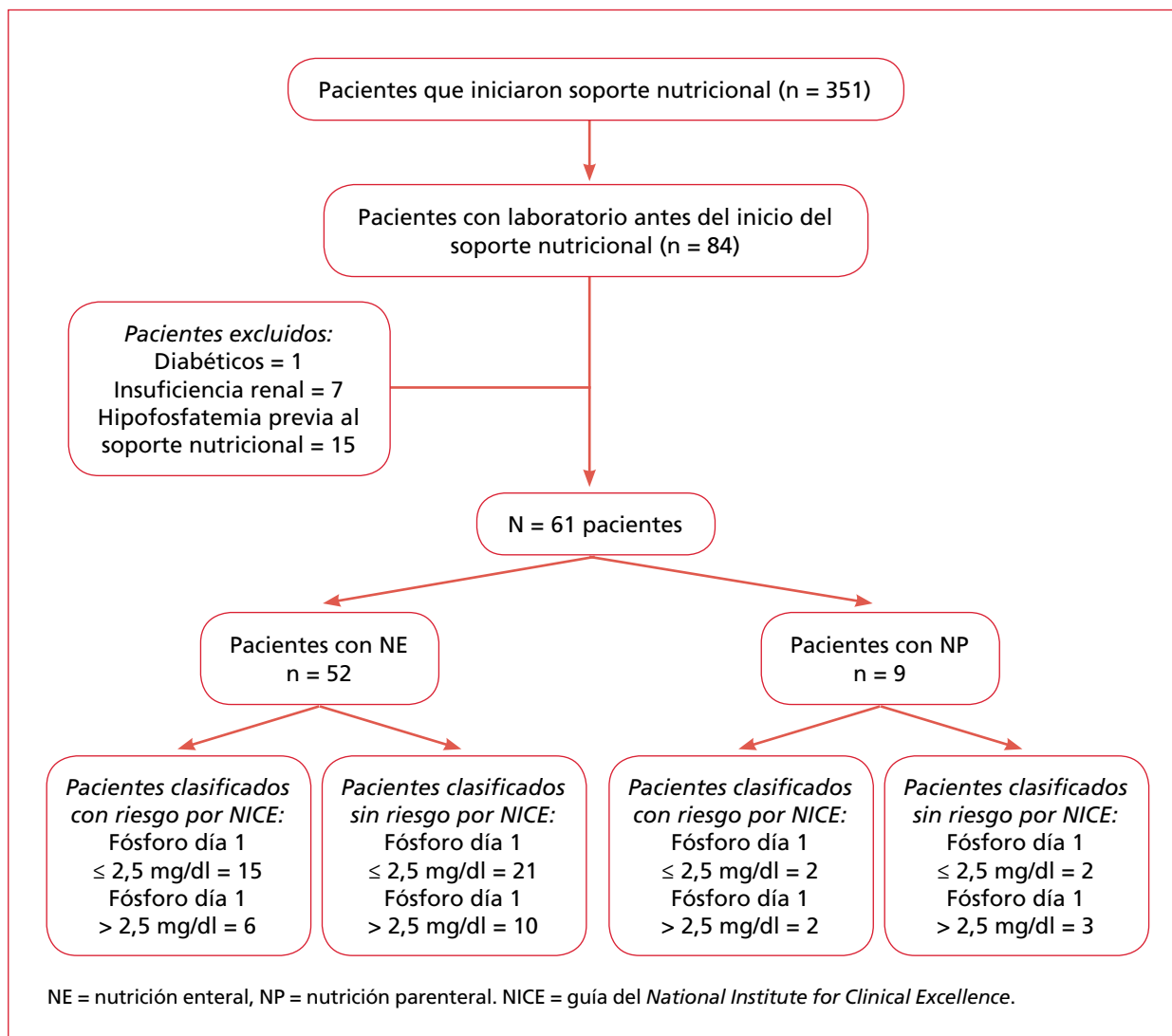


Figura 1. Número de participantes en cada etapa del estudio y estratificación.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados estadísticamente con el programa InStat 3, versión 1. Las características generales de la muestra en estudio se analizaron de manera descriptiva. Los datos cuantitativos se analizaron con la prueba t de Student para muestras apareadas y correlación lineal para medir asociación. Para el análisis de datos cualitativos, se utilizó la prueba ji al cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

La muestra quedó constituida por 61 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El 43% eran

mujeres ($n = 26$) y el 57% ($n = 35$), hombres, con una media de edad de 59 años ($\pm 20,6$) y 55 años ($\pm 18,6$), respectivamente. Según la patología de ingreso, el 33% eran pacientes quirúrgicos. El 85% ($n = 52$) recibió nutrición enteral y el 15% ($n = 9$), nutrición parenteral; el 33% ($n = 20$) de la muestra tenía una clasificación B y C, según la valoración global subjetiva (Tabla 1). Al analizar el nivel de fosfato entre el día 0 sin alimentación y el día 1 con alimentación, se encontraron diferencias significativas ($p = 0,001$). Con respecto al magnesio y al potasio, iones descritos dentro del SR, se halló una diferencia significativa de sus niveles entre el día 0 y el día 1 de alimentación ($p = 0,007$; $p = 0,008$; respectivamente) (Tabla 2, Figura 2). Tanto el fosfato como el potasio disminuyeron, a diferencia del magne-

■ Hipofosfatemia y su relación con el inicio del soporte nutricional en pacientes críticos

TABLA 1
Características de la muestra

	Nº de pacientes (n = 61)	Porcentaje (%)
Mujeres	26	43
Hombres	35	57
Por edad		
Mujeres	59	
Hombres	54	
Diagnóstico		
Quirúrgico	20	33
Trauma	5	8
Respiratorio	8	13
Hepático	10	16
Páncreas	2	3
Cáncer	7	12
Neurológico	8	13
Sepsis	1	2
Mortalidad	13	21
Tipo de soporte nutricional		
Enteral	52	85
Parenteral	9	15
Valoración global subjetiva		
Clasificación A	41	67
Clasificación B + C	20	33

TABLA 2
Media de iones

Iones	Media Día 0	Media Día 1	Diferencia	p
Fósforo mg/dl	3,6	2,9	0,66	0,001
Magnesio mg/dl	1,9	2,1	-0,13	0,007
Potasio mEq/l	4,1	3,9	0,2	0,008

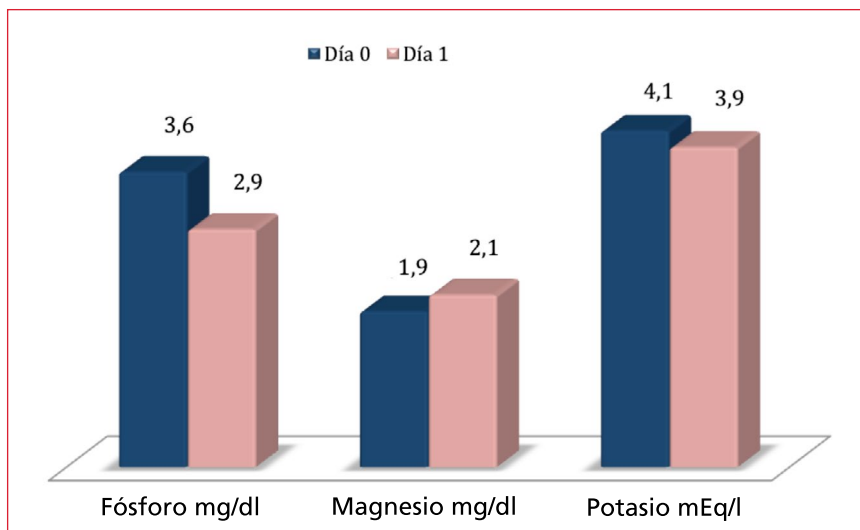


Figura 2. Media de iones el día 0 sin alimentación y el día 1 de alimentación.

sio que tuvo un aumento de 0,13 mg/dl. La incidencia de hipofosfatemia al día 1 fue del 6% (n = 21) y la de hipofosfatemia grave, del 2,6% (n = 9). Al clasificar a los pacientes, según la guía NICE, como “con riesgo” y “sin riesgo” de desarrollar SR, ambos grupos mostraron una reducción significativa del fosfato al inicio del SN ($p = 0,0008$ y $p = 0,01$; respectivamente), no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,103$). La correlación lineal no fue significativa entre hipofosfatemia y puntaje APACHE II ≥ 20 ($r = -0,008$; $p = 0,95$) y tampoco mostró relación entre la concentración de fosfato el día 1 y el puntaje APACHE II ($r = 0,06$; $p = 0,64$).

Discusión

En este estudio, se demostró la asociación entre hipofosfatemia e inicio del SN, este ion disminuyó desde el primer día de alimentación. Al mismo tiempo, se apreció una disminución significativa del nivel plasmático de potasio y un aumento del magnesio, manifestaciones clínicas descritas del SR. Ambos iones son repuestos sistemáticamente en los planes de hidratación de la Unidad, lo que pudo haber influido en los resultados. A pesar de ello, concluimos en que el potasio es el segundo ion afectado por el inicio del SN, datos que coinciden con la bibliografía.^{7,11,14,17}

Los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos tienen un mayor riesgo de desarrollar hipofosfatemia y esta se asocia con un aumento de la mortalidad. Shor et al⁵ encontraron un OR de 8 (IC95% 2,3-27,6) para mortalidad en pacientes sépticos con hipofosfatemia grave. La disminución grave de este ion reduce las funciones de quimiotaxis, fagocitosis y bactericida de granulocitos, lo que sugiere que la depleción del ATP en estas células tendría una relación con la hipofosfatemia. Camp et al¹⁸ evaluaron, en 10.197 pacientes, el riesgo relativo de desarrollar hipofosfatemia grave asociada al diagnóstico médico y hallaron un riesgo relativo de 6,4 (IC95% 1,9-18,9) en pacientes sépticos y de 60,7 (IC95% 31,4-117,5) en los desnutridos. La mortalidad se cuadruplicó en pacientes con hipofosfatemia grave. En nuestra población, la incidencia de hipofosfatemia fue del 6% y el 2,6% desarrolló hipofosfatemia grave. Nuestros resultados son inferiores a los comunicados por Barsi et al,¹⁹ cuya incidencia fue del 29% y 25%, respectivamente, en pacientes críticos. En nuestro trabajo, solo nueve pacientes desarrollaron hipofosfatemia grave, lo que puede deberse a la forma en que se efectúa el seguimiento de los enfermos cuando inician el SN. En nuestra Unidad, este ion es medido el día 1 de alimentación, y el inicio y la progresión del SN se realizan de manera escalonada y con control estricto de la fosfatemia, tal como se recomienda en la guía

NICE para el tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar SR.

Algunos de los factores causales más comunes de disminución del fosfato plasmático son la administración de dextrosa por vía endovenosa, antiácidos, diuréticos y esteroides, los cuales fueron responsables del 82% de las hipofosfatemias, según Halevy et al.²⁰ En nuestro estudio, se excluyeron aquellos pacientes con indicación de antiácidos y diuréticos, como acetazolamida, el cual se describe con un mayor efecto fosfatúrico,¹² y no se encontraron diferencias significativas entre hidratación con solución fisiológica o dextrosa antes de iniciar el SN y disminución del fosfato. Por ende, suponemos que, en nuestra población de estudio, los factores causales pudieron ser las catecolaminas, tanto endógenas, como exógenas, y el inicio de la alimentación. No se halló una relación entre disminución del valor plasmático de fósforo y el tipo de SN (enteral o parenteral). El escaso número de pacientes con nutrición parenteral (n = 9) no permitió medir tal asociación.

Todos los pacientes de la Unidad fueron evaluados nutricionalmente a través de la valoración global subjetiva. No hubo una diferencia significativa entre desarrollo de hipofosfatemia y diagnóstico nutricional, posiblemente debido al escaso número de enfermos con clasificación B y C (n = 20).

Respecto al desarrollo de hipofosfatemia en aquellos clasificados de acuerdo con la guía NICE como “con riesgo” o “sin riesgo” de desarrollar SR, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Nuestros resultados concuerdan con los de Zeki et al,⁸ quienes concluyen en que la guía NICE tiene una moderada especificidad y una pobre sensibilidad para el desarrollo de SR manifestado como hipofosfatemia en pacientes clasificados “con riesgo”.

Como último objetivo, nos propusimos determinar la asociación entre hipofosfatemia y gravedad de la enfermedad mediante el puntaje APACHE II, tomando como punto de corte un valor ≥ 20 , para clasificar a los pacientes con un aumento significativo del riesgo de muerte. No se halló una asociación entre estas variables, quizás debido al escaso número de pacientes con puntaje APACHE II ≥ 20 (n = 7).

Consideramos que nuestros resultados son relevantes; no obstante, reconocemos sus limitaciones. Se trata de un estudio en un centro privado, con una muestra de pacientes principalmente quirúrgicos; por lo tanto, no pueden generalizarse los resultados y deben ser interpretados con precaución. Debido a las características de la población en estudio y al tamaño de la muestra, no se logró detectar diferencias significativas, lo que limitó llegar a conclusiones sobre la relación entre hipofosfatemia, estado nutricional y puntaje APACHE II. La fortaleza del trabajo fue el criterio diagnóstico estandarizado.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones descritas, nuestros resultados contribuyen a la bibliografía actual al demostrar una asociación entre hipofosfatemia e inicio de SN. La hipofosfatemia no fue condicionada por la clasificación “en riesgo” de desarrollar SR según la guía NICE o la gravedad de la enfermedad según el puntaje APACHE II.

La incidencia de hipofosfatemia fue inferior a la publicada. Este resultado confirma la importancia de identificar a los individuos en riesgo de desarrollar hipofosfatemia y la monitorización al inicio del SN y periódica de los valores de fosfato, y de los factores que puedan conducir a su disminución plasmática para prevenir las complicaciones descritas. Esto debe estar a cargo del trabajo multidisciplinario del equipo de SN.

Bibliografía

1. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE. Treatment of hypophosphatemia in the Intensive Care Unit: a review. *Crit Care* 2010; 14(4): R147.
2. Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent, progressive hypophosphataemia after voluntary hyperventilation. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 619-625.
3. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *Q J Med* 2010; 103: 449-459.
4. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(3): 136-148.
5. Shor R, Halabe A, Rishver S, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36(1): 67-72.
6. Crook MA, Hally B, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001; 17: 632-637.
7. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphataemia: a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 34-40.
8. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 365-368.
9. Mehanna M, Nankivell P, Moledina J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 1495-1498.
10. Martínez Núñez M^ªE, Hernández Muniesa B. Prevención del síndrome de realimentación. *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25(6): 1045-1048.
11. Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vásquez P, Arias Delgado J, Correa Varela JJ. Síndrome de realimentación. *Farmacia Hospitalaria* 2009; 33(4): 183-193.
12. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphataemia: pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia* 1998; 53: 895-902.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults, Clinical Guidelines 32. Disponible en www.nice.org.uk/CG032.
14. Martínez MJ, Martínez MA, Montero M, Campelo E, Castro I, Inaraja MT. Hypophosphataemia in postoperative patients with total parenteral nutrition: influence of nutritional support teams. *Nutrición Hospitalaria* 2006; 21: 657-660.
15. Huang HH, Hsu CW, Kang SP, Liu MY, Chang SJ. Association between illness severity and timing of initial enteral feeding in critically ill patients: a retrospective observational study. *Nutr J* 2012; 11: 30-38.
16. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11(1): 8-13.
17. Khan L, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011.
18. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphataemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 365-368.
19. Barsi MN, Janattul AJ, Azrina MR, Abdul Hadi M. Hypophosphatemia in the Intensive Care Unit: incidence, predictors and management. *International Medical Journal Malaysia* 2012; 11(1): 31-36.
20. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphataemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 153-155.