



## ORIGINAL

## Incidencia de hipofosfatemia tras el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes en ventilación mecánica y su relación con los factores de riesgo del síndrome de realimentación



Manuel Colmenero<sup>a,b,\*</sup>, Rocío Morón<sup>c,b</sup>, Inmaculada de Dios-Chacón<sup>d</sup>, Purificación Fernández-Morales<sup>a</sup>, María Reyes Mañas-Vera<sup>d</sup> y Francisco Manzano<sup>d,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria, Ibs.GRANADA, Granada, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 16 de agosto de 2023; aceptado el 13 de diciembre de 2023

Disponible en Internet el 8 de enero de 2024

### PALABRAS CLAVE

Ventilación mecánica;  
Unidad de Cuidados  
Intensivos;  
Hipofosfatemia;  
Síndrome de  
realimentación;  
Factores de riesgo

### Resumen

**Objetivo:** Describir la incidencia de hipofosfatemia en pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que han requerido ventilación mecánica (VM), y analizar la presencia de factores de riesgo (FR) y la relación con la práctica nutricional realizada.

**Diseño:** Estudio observacional prospectivo.

**Ámbito:** UCI polivalentes de dos hospitales universitarios.

**Pacientes:** Aquellos en VM invasiva  $\geq 72$  h con niveles de fósforo (P) normales al ingreso.

**Intervenciones:** Ninguna.

**Variables de interés principales:** Se determinaron los niveles de iones (P, magnesio [Mg], potasio [K]) al ingreso en UCI y a las 96 h. Se registraron las categorías de riesgo a la entrada, el aporte calórico, las dosis de insulina y el estado ácido-base durante los primeros cuatro días de estancia. La incidencia se calculó como el porcentaje de pacientes que desarrollaron hipofosfatemia tras ingresar. Se realizó un análisis univariante para la comparación entre grupos y un multivariante de los potenciales FR.

**Resultados:** Se incluyeron 89 sujetos. La incidencia de hipofosfatemia fue de 32,6%. En estos el P disminuyó de  $3,57 \pm 1,02$  a  $1,87 \pm 0,65$  mmol/L (52,3%). La media de kcal/kg/24 h aportada en los primeros cuatro días fue de  $17,4 \pm 4,1$ , sin existir diferencias entre el grupo que desarrolló hipofosfatemia y el que no. Los FR significativos fueron las dosis de insulina administradas y los valores de pH y dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [macol@telefonica.net](mailto:macol@telefonica.net) (M. Colmenero).

**Conclusiones:** La incidencia de hipofosfatemia a las 96 h de ingreso en pacientes con VM es elevada y no guarda relación con la categoría de riesgo y la práctica nutricional hipocalórica utilizada. Las dosis de insulina y el estado ácido-base son sus principales determinantes.  
© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

## KEYWORDS

Mechanical ventilation;  
Intensive Care Unit;  
Hypophosphataemia;  
Refeeding syndrome;  
Risk factors

## Incidence of hypophosphataemia after ICU admission in mechanically ventilated patients and its relationship with risk factors for refeeding syndrome

### Abstract

**Objective:** To describe the incidence of hypophosphataemia in patients admitted to the ICU who have required mechanical ventilation. To analyse the presence of risk factors and its relationship with nutritional practice.

**Design:** Prospective observational study.

**Setting:** Polyvalent ICUs of two University Hospitals.

**Patients:** Patients on invasive mechanical ventilation > 72 h with normal level of phosphorus at admission.

**Interventions:** None.

**Main variables of interest:** Electrolyte levels (phosphorus, magnesium, and potassium) were determined on admission to the ICU and at 96 h. Risk categories on admission, caloric intake, insulin doses and acid-base status during the first 4 days of admission were recorded. Incidence was calculated as the percentage of patients who developed hypophosphataemia after admission. Univariate analysis was performed for between-group comparison and multivariate analysis of potential risk factors.

**Results:** Eighty nine patients were included. The incidence of hypophosphataemia was 32.6%. In these patients phosphorus decreased from  $3.57 \pm 1.0$  mmol/L to  $1.87 \pm 0.65$  mmol/L (52.3%). The mean kcal/kg/24 h provided in the first 4 days was  $17.4 \pm 4.1$ , with no difference between the group that developed hypophosphataemia and the group that did not. Significant risk factors were insulin doses administered and pH and PaCO<sub>2</sub> values.

**Conclusions:** The incidence of hypophosphataemia at 96 h from admission in mechanically ventilated patients is high and unrelated to the risk category and hypocaloric nutritional practice used. Insulin doses and acid-base status are the main determinants of its occurrence.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U.

## Introducción

El denominado síndrome de realimentación (SR) es una entidad descrita en prisioneros de guerra que tras un periodo de hambre prolongado se les inicia la alimentación<sup>1</sup>. Se trata de una constelación de síntomas fundamentalmente cardiovasculares, respiratorios, neurológicos y metabólicos, asociados a la presentación de alteraciones en los niveles de varios electrolitos (fósforo [P], magnesio [Mg] y potasio [K]) y en relación con la reintroducción del aporte calórico, generalmente nutricional<sup>2,3</sup>. Está suficientemente acreditada en determinadas poblaciones de pacientes, como pueden ser los aquejados de trastornos alimentarios (anorexia), oncológicos con problemas digestivos, etc., pero su existencia en pacientes críticos está sometida a debate<sup>4,5</sup>.

En los pacientes críticos con ventilación mecánica (VM) invasiva, su reconocimiento clínico está dificultado debido a la presencia de otras múltiples causas de los signos y síntomas constitutivos de esta entidad. En concreto, los tres más característicos (taquicardia, taquipnea y edema) son por completo inespecíficos en este contexto<sup>6</sup>. Ello obliga a

considerar su definición con base en las alteraciones analíticas, fundamentalmente el descenso en los valores plasmáticos de P. Múltiples estudios han empleado puntos de corte y rangos de disminución distintos, por lo que la incidencia del síndrome es ampliamente variable<sup>7-9</sup>. Para evitar esta heterogeneidad y hacer posible las comparaciones, se ha establecido recientemente una definición estandarizada en una conferencia de consenso<sup>10</sup>.

Para el cribado y detección de los pacientes con SR se han propuesto diferentes factores y categorías de riesgo. En los últimos años se han realizado nuevas recomendaciones sobre las clásicas del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)<sup>11</sup>, que incluyen una conferencia de consenso<sup>10</sup> y unas guías de la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN)<sup>12</sup>.

El objetivo del presente estudio es la descripción de la incidencia de hipofosfatemia (como indicador del SR) en pacientes críticos con VM invasiva y su relación con las categorías de riesgo de la conferencia de consenso, con el aporte calórico realizado y otras variables relacionadas con su génesis.

**Tabla 1** Categorías y FR

Categoría	Sin riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
	Sin FR	1 FR menor	1 FR mayor o 2 FR menores	IMC < 14 kg/m <sup>2</sup> Pérdida de peso > 20% Ayuno > 15 días
FR Menores	IMC < 18 kg/m <sup>2</sup> ; pérdida de peso no intencional > 10% en los 3-6 meses previos; escasa o nula ingesta alimenticia en los últimos 5 días; historia de abuso de alcohol o drogas o toma de fármacos (insulina, antiácidos, diuréticos, quimioterápicos)			
Mayores	IMC < 18 kg/m <sup>2</sup> ; pérdida de peso no intencional > 15% en los 3-6 meses previos; escasa o nula ingesta alimenticia en los últimos 10 días; niveles bajos de electrolitos (P, Mg, K) antes del inicio del soporte nutricional			

FR: factor de riesgo; IMC: índice de masa corporal; K: potasio; Mg: magnesio; P: fósforo. Tomada de Friedli et al.<sup>10</sup>.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron todos los usuarios que ingresaron en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) polivalentes de dos hospitales universitarios de la provincia de Granada durante seis meses del año 2021 (julio-diciembre) y que requirieron soporte respiratorio con VM invasiva durante un periodo igual o superior a 72 h. Se excluyeron aquellos con hipofosfatemia en la determinación analítica inicial (primeras 24 h), los que presentaban insuficiencia renal crónica o desarrollaron fallo renal agudo a las 72 h máximo y los que ingresaron con el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

Se recogieron los factores de riesgo (FR) para presentar SR y se clasificaron en las categorías de la conferencia de consenso (ninguna, baja, alta y muy alta) (tabla 1). Se establecieron los niveles de iones (P, Mg, K) al ingreso en UCI a las 96 h y una tercera determinación entre siete a 10 días. Se registró la administración de calorías durante los primeros cuatro días y fueron incluidas las aportadas por los sueros glucosados y el propofol. Las dos Unidades tienen un protocolo unificado de gestión y seguimiento de la nutrición en el paciente crítico. Se prioriza la vía enteral, con inicio en las primeras 24 h del ingreso y con una administración progresiva durante siete días hasta alcanzar los objetivos calórico-proteicos. Estos se calculan con base en el peso del usuario, según la fase de la enfermedad crítica, siendo en la aguda de 25 kcal/kg/día y 1,3 g/kg/día, siguiendo las recomendaciones internacionales<sup>13</sup>. En el caso de que el sujeto se catalogara como de riesgo de desarrollo de SR, el protocolo aconseja la reducción del aporte calórico a 50% de los objetivos calculados habituales.

De inicio y de acuerdo con el protocolo, las dietas administradas son formulaciones enterales estándar poliméricas. En algunos pacientes, tras los cuatro días del estudio, fueron sustituidas por otras recetas especiales o adaptadas a

sus circunstancias. Todas ellas aseguran las cantidades diarias recomendadas (CDR) de electrolitos y oligoelementos, cuando se alcanzan los requerimientos calórico-proteicos calculados.

Además, se registraron otros dos factores conocidos para el desarrollo de hipofosfatemia en el paciente crítico. La dosis media de insulina administrada en los usuarios que la necesitaron y el pH y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) medio de todas las determinaciones de muestra arterial realizadas durante las primeras 96 h para evaluar la influencia de la alcalosis respiratoria.

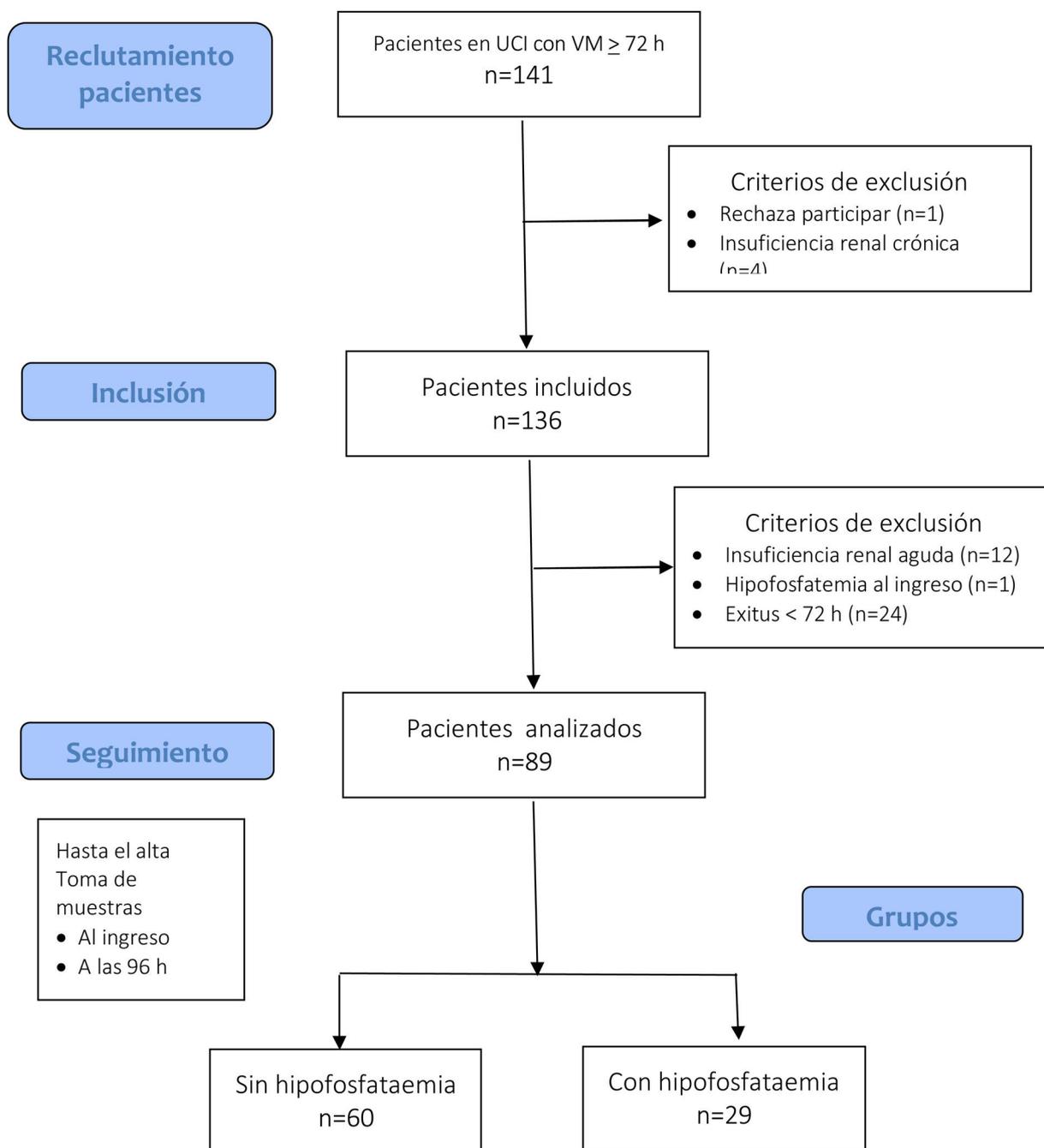
Se definió como hipofosfatemia un valor p < 0,8 mmol/L o su disminución entre las dos determinaciones (ingreso y 72 h) ≥ 30%. La corrección de la hipofosfatemia se dejó a criterio del médico responsable del paciente.

La incidencia se calculó como el porcentaje de sujetos sobre el total que desarrollaron hipofosfatemia tras el ingreso en UCI. Los resultados se expresan de forma descriptiva como medias, medianas y proporciones. El análisis univariante se realizó con *t* de Student para muestras independientes y el multivariante a través de la regresión logística binaria con método de selección de variables hacia atrás. En este último no se introdujo la variable pH al considerarse relacionada con la de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>) y ser esta la indicativa del origen de la alcalosis.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CEI) de la provincia de Granada, recabando el consentimiento informado de los pacientes o sus familiares para el análisis de los datos según la normativa de protección de datos de carácter personal.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 141 pacientes en VM invasiva con ≥ 72 h de VM. Se excluyeron 12 por



**Figura 1** Diagrama de flujo de pacientes.

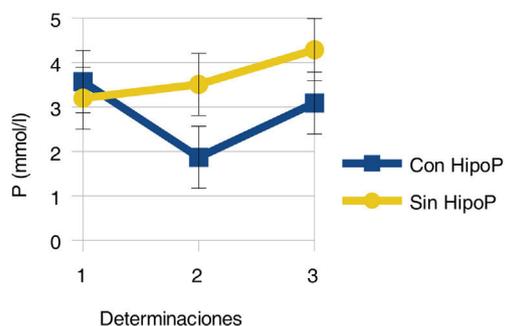
presentar insuficiencia renal al ingreso o desarrollarla en las primeras 72 h (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* [KDIGO]  $\geq$  3), uno por tener hipofosfatemia y 24 por fallecer antes de las 72 h (fig. 1).

Las características basales de la población de sujetos, incluida la distribución de los mismos en las categorías de riesgo de la conferencia de consenso, están recogidas en la tabla 2. De los FR, el más frecuente fue la reducción en la ingesta alimenticia previa al ingreso en UCI (55%), seguido de la toma de determinados fármacos (35%). La pérdida de peso no intencional y el alcoholismo o abuso de drogas previo,

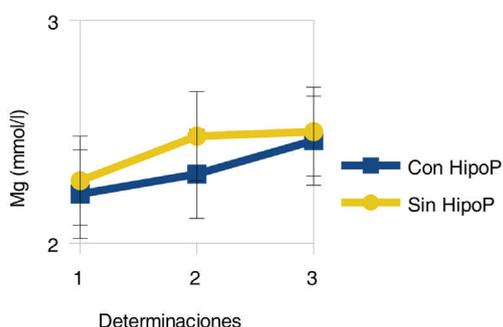
solo estuvo representado por un usuario en cada una de estas categorías.

La incidencia de hipofosfatemia fue de 32,6% (29 de 89 pacientes). La evolución de los niveles de los diferentes electrolitos estudiados (P, Mg, K) se muestran en la figura 2. En los usuarios con hipofosfatemia, el P disminuyó de  $3,57 \pm 1,02$  a  $1,87 \pm 0,65$  mmol/L (52,3%).

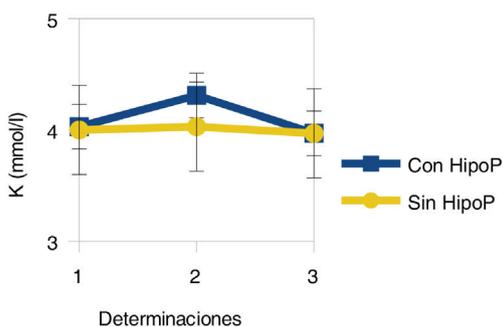
En el global de la población, el aporte calórico fue de media a las 96 h de  $17,4 \pm 4,1$  kcal/kg/24 h, siendo en ambos grupos la eficacia nutricional alrededor de 70% del objetivo de 25 kcal/kg peso actual, sin diferencias en el ritmo de



	P-1	P-2	P-3
Con hipoP	3,6 (2,8–4,3)	1,9 (1,4–2,2)	3,1 (2,3–3,6)
Sin hipoP	3,2 (2,7–3,9)	3,5 (2,4–4,0)	4,3 (3,4–4,7)



	Mg-1	Mg-2	Mg-3
Con hipoP	2,2 (1,9–2,5)	2,3 (2,1–2,5)	2,5 (2,3–2,6)
Sin hipoP	2,3 (2,1–2,4)	2,5 (2,1–2,7)	2,5 (2,2–2,6)



	K-1	K-2	K-3
Con hipoP	4,0 (3,8–4,2)	4,3 (4,0–4,5)	3,9 (3,6–4,3)
Sin hipoP	4,0 (3,7–4,2)	4,0 (3,9–4,2)	3,9 (3,6–4,4)

**Figura 2** Evolución de electrolitos. Datos expresados en medianas y IQR. La n oscila entre 23 y 29 para el grupo con hipofosfatemia y 54 a 60 para el de sin hipofosfatemia. IQR: rango intercuartílico; K: potasio; Mg: magnesio; P: fósforo. En mmol/L. Determinaciones: 1. Ingreso: dos: 96 h; tres: siete a 10 días.

**Tabla 2** Características basales de los pacientes

Variable	
Sexo (hombre/mujer) (%)	66/23 (74,2/25,8)
Edad (media ± DE)	60,2 ± 11,9
IMC (mediana, IQR)	28,9 (26,5–32,4)
Diagnóstico	n (%)
Insuficiencia cardiaca	13 (14,6%)
Neumonía	40 (44,9%)
Sepsis abdominal	15 (16,6%)
Parada cardiorrespiratoria	7 (7,8%)
Traumatizado	5 (5,6%)
Otros	9 (10,1%)
APACHE II (media ± DE)	16 ± 5,9
SOFA ingreso (media ± DE)	9 ± 2,2
Categoría riesgo	n (%)
Sin riesgo	21 (23,6%)
Bajo riesgo	31 (34,8%)
Alto riesgo	34 (38,2%)
Muy alto riesgo	3 (3,4%)
Tiempo VM (mediana, IQR)	18 (9,7–25,2)
Tiempo de estancia UCI (mediana, IQR)	20 (11,0–28,7)
Exitus n (%)	30 (33,7%)

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartílico; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica.

aumento en los distintos días (tabla 3). La dosis de proteínas administradas fue de 0,58 g/kg/día de promedio en los cuatro días en todos los pacientes, sin diferencias entre los grupos (0,59 ± 0,2 vs. 0,57 ± 0,1)

Las dosis de insulina media fue de 7,6 UI y los valores de pH y PaCO<sub>2</sub> de 7,39 ± 0,03 y 39 ± 2,3 (mmHg), de un promedio de 9,2 determinaciones. En relación con los cambios en el estado ácido-base entre el ingreso y el cuarto día, fueron significativos en el grupo con hipofosfatemia con un descenso del PaCO<sub>2</sub> de 40,3 ± 2,7 a 36,8 ± 2,6 mmHg.

En el análisis univariante (tabla 3), los factores relacionados con la ocurrencia de hipofosfatemia fueron las categorías de riesgo agrupadas en ninguna-baja y alta-muy alta, las dosis de insulinas medias suministradas y los valores de pH y PaCO<sub>2</sub>. El aporte calórico, aunque no de forma significativa, fue cuantitativamente menor en los que desarrollaron hipofosfatemia.

En el análisis multivariante las variables relacionadas con el desarrollo de hipofosfatemia fueron las dosis de insulina (UI) y los valores de PaCO<sub>2</sub> (tabla 4). La que comprende a las categorías de riesgo no formó parte del modelo multivariante final al no resultar estadísticamente significativa.

## Discusión

El principal hallazgo del estudio es la alta incidencia de hipofosfatemia que se produce tras varios días de VM en pacientes que ingresan en la UCI. A pesar de que ocurre con más frecuencia en la categoría de riesgo muy alta, también es posible con menos FR e incluso ninguno, por lo que creemos que es obligatorio su monitorización en todos los usuarios en los que se inicia tratamiento ventilatorio

**Tabla 3** Análisis univariante. Grupos según desarrollo o no de hipofosfatemia a las 96 h del ingreso en UCI

	Sin hipofosfatemia (n = 60)	Con hipofosfatemia (n = 29)	OR (IC 95%)	valor p
Sexo (hombre/mujer)	47/13	19/10	0,66 (0,36-1,20)	0,196
Edad, años (M ± DE)	59,2 ± 11,9	62,4 ± 12,0		0,82
IMC, kg/m <sup>2</sup> (M ± DE)	29,6 ± 4,7	30,1 ± 4,8		0,90
Sepsis, n (%)	40 (66%)	18 (62%)	1,02 (0,91-1,18)	0,97
APACHE II (M ± DE)	17,7 ± 6,4	16,6 ± 3,3		0,139
SOFA ingreso (M ± DE)	8,6 ± 2,3	7,3 ± 1,6		0,222
Categoría riesgo n(%)				0,003*
Sin riesgo/bajo riesgo	44 (78,6%)	12 (21,4%)		
Alto riesgo/muy alto riesgo	16 (48,5%)	17 (51,5%)	3,89 (1,53-9,92)	
Aporte calórico kcal/kg/día (M ± DE)				0,240
0-24 h	1,80 ± 0,9	1,52 ± 0,3		
24-48 h	4,75 ± 0,9	4,10 ± 1,7		
48-72 h	10,3 ± 2,0	8,72 ± 3,2		
72-96 h	18,7 ± 1,2	15,5 ± 1,8		
Eficacia nutricional calórica (%)	75%	62%		0,184
Aporte proteico (g/kg/día) (M <sup>a</sup> ± DE)	0,59 ± 0,2	0,57 ± 0,1		0,410
Insulina (UI), (M <sup>a</sup> ± DE)	52,2 ± 16,2	97,4 ± 35,4		0,012*
pH (M <sup>a</sup> ± DE)	7,38 ± 0,02	7,42 ± 0,03		0,028*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg), (M <sup>a</sup> ± DE)	40,1 ± 1,0	36,8 ± 2,6		0,000*

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; M: media; OR: *odds ratio*; PaCO<sub>2</sub>: dióxido de carbono en sangre arterial.

Eficacia nutricional: calorías aportadas/objetivo calculado.

<sup>a</sup> Media de todas las determinaciones de los cuatro primeros días de ingreso.

\* p < 0,05.

**Tabla 4** Análisis multivariante

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Insulina (1 UI)	0,032	0,009	12,606	1	0,000	1,033	1,014	1,051
PaCO <sub>2</sub> (1 mmHg)	-1,220	0,293	17,370	1	0,000	0,295	0,166	0,524
Constante	45,435	11,306	16,148	1	0,000	00,000		

B: coeficiente de regresión; E.T.: error típico; Exp (B): *odds ratio*; gl: grados de libertad; IC: intervalo de confianza; PaCO<sub>2</sub>: dióxido de carbono en sangre arterial; Sig.: significación estadística; UI: unidad internacional; Wald: prueba estadística de Wald.

invasivo. No hemos demostrado relación con la ingesta calórica aportada, aunque esta ha sido suministrada de acuerdo con las últimas recomendaciones en soporte nutricional del paciente crítico, de manera progresiva durante los primeros días, sin superar 70% antes de las 96 h.

La incidencia encontrada en nuestro estudio, de 32,6%, está en el rango medio de lo reportado por la literatura. Así, en la revisión sistemática de Cioffi et al.<sup>8</sup>, esta osciló entre 7 y 62%, siendo los subgrupos de ingresados en las UCI y aquellos con un aporte calórico nutricional superior a las 20 kcal/kg/día los situados en el rango superior (incidencia media de 27% con un intervalo de confianza [IC] a 95% de 21-34%). Las diferencias se deben a la clase de estudio (retrospectivo o prospectivo), al tipo de pacientes estudiados y al punto de corte establecido para definir la hipofosfatemia<sup>14-18</sup>. En nuestro caso existe la posibilidad de que la incidencia pudiera haberse modificado a la baja al ajustarse en determinados sujetos de alto riesgo el tratamiento nutrometabólico según el protocolo existente.

En todas las guías y consensos disponibles (NICE, ASPEN, Friedli et al.) se establecen una serie de FR y se agrupan los pacientes en categorías<sup>10-12</sup>. Solo conocemos un estudio que haya comparado el rendimiento de dos de estas escalas (NICE modificada y ASPEN). En 478 usuarios neurocríticos y con una incidencia de 17,5%, las áreas bajo la curva *receiver operating characteristic* (ROC) fueron de 0,568 (0,522-0,613) y 0,597 (0,551-0,641), respectivamente, lejos de ser útiles como herramientas predictivas<sup>19</sup>. Otra investigación centrada en la escala NICE, ha encontrado, asimismo, una pobre capacidad de discriminación entre todos los criterios diagnósticos (área bajo la curva ROC entre 0,43-0,53) y con la conclusión de que, por tanto, predicen de manera incierta el desarrollo de SR<sup>20</sup>. Nosotros hemos optado por la conferencia de consenso europea (Friedli et al.<sup>10</sup>), de la que se ha publicado recientemente un estudio prospectivo de validación con 542 pacientes, en el que se demuestra un gradiente de mortalidad positivo al incrementarse la categoría de riesgo<sup>21</sup>. Aunque nosotros no podamos establecer esa relación por el tamaño muestral, la frecuencia de las

cuatro categorías es muy parecida a la de este estudio y las diferencias (entre baja y alta) pueden atribuirse a que dos de los FR, la pérdida estimada de peso y los días de ayuno o escasa ingesta previa al ingreso, están sujetos a la subjetividad del que realiza la historia clínica.

No hemos encontrado relación con el aporte calórico administrado en las primeras 96 h desde el ingreso. Debido a que el inicio de la nutrición enteral fue a las 24 h de promedio tras acceder en UCI, la media fue calculada con el aporte de unos tres días. Como el protocolo de comienzo de la nutrición enteral en ambos centros incluye un incremento progresivo durante los primeros siete días hasta alcanzar el objetivo calórico de 25 kcal/kg/día, la media de aporte se quedó en las 17 kcal/kg/día al cuarto día, algo superior a lo recomendado (de 10-15 kcal/kg/día) en las guías para la prevención del SR, pero lejos de los aportes realizados por otros grupos en los que sí encuentran asociación. Por ejemplo, en el reciente ensayo clínico NUTRIREA-3 la incidencia reportada de hipofosfatemia es superior y estadísticamente significativa en el grupo de aporte calórico estándar (25 kcal/kg) vs. de bajo aporte calórico (6 kcal/kg), (61,3 vs. 53,6%). No obstante, los propios autores comentan en la discusión que esas diferencias no tuvieron repercusión ni en el resto de niveles plasmáticos de otros electrolitos (K, Mg) ni en la mortalidad, por lo que cuestionan su relevancia clínica<sup>22</sup>.

Recientemente, se ha informado del posible papel protector o perjudicial de las proteínas en la génesis del SR. Así, Vahdat et al.<sup>13</sup>, sobre un grupo de pacientes críticos con neumonía COVID, encuentran que por cada gramo de proteína aportada se reduce en 90% la posibilidad de desarrollarlo. Por otra parte, Slingerland et al.<sup>23</sup> describen que la mayor ingesta de proteínas en usuarios con hipofosfatemia, durante los tres primeros días de ingreso en UCI, se asocia con mayor mortalidad a los seis meses.

El hecho de no haber encontrado relación con el aporte calórico, en un momento en el que este se recomienda de forma general que se administre de forma progresiva y con un objetivo a alcanzar de 70% al cuarto día de ingreso<sup>24</sup>, nos obliga a replantearnos la causa más frecuente de hipofosfatemia en el paciente crítico y su denominación<sup>25</sup>. Al ser indiscutible la existencia de una potencial hipofosfatemia en estos usuarios, el origen de la misma puede estar ligado a otras muchas causas. La hipofosfatemia en la UCI es el resultado de la redistribución del fosfato y de las pérdidas renales<sup>26</sup>. La terapia glucosa-insulina, la alcalosis respiratoria y las catecolaminas pueden causar hipofosfatemia relacionada con dicha redistribución celular (del exterior al interior). En cambio, la provocada por pérdidas renales ocurre debido a diuréticos, corticosteroides y terapia de reemplazo renal continuo (CRRT)<sup>27</sup>.

Nosotros estudiamos dos de estos factores, la administración de insulina y el estado ácido-base. En relación con las dosis de insulina, la diferencia entre grupos fue muy importante, con casi el doble de unidades administradas en el de hipofosfatemia. La mayoría de los pacientes que recibieron insulina (60%) eran diabéticos que la requerían previamente, pero otro porcentaje importante estaba asociada a la respuesta metabólica al estrés de la situación crítica. El mecanismo fisiopatológico de redistribución del espacio extra al intracelular del P es bien conocido<sup>28</sup>. La

insulina, ya sea administrada exógenamente o secretada como consecuencia del aporte de carbohidratos, incrementa la captación de P y de otros iones (K, Mg) por la célula, lo que origina su descenso plasmático. En el interior de esta, el P se utiliza fundamentalmente para la producción de energía en forma de adenosín trifosfato. En el caso del estado ácido-base, y dado que todos los pacientes estaban sometidos a VM, es importante destacar que se puede producir hiperventilación no intencional (en nuestra muestra no existían usuarios con trauma craneoencefálico) que conduzca a alcalosis respiratoria. Esta provoca un aumento en el pH intracelular que conduce a un incremento en la actividad de la enzima fosfofructoquinasa y de la glicólisis, resultando en una demanda elevada del P intracelular y su correspondiente disminución en el espacio extracelular (plasmático)<sup>29</sup>. Es importante resaltar que no es necesario que se alcancen niveles de alcalemia en plasma, sino que haya cambios significativos en el estado ácido-base (alcalosis), como ha ocurrido en nuestra muestra.

Las limitaciones de este estudio son que, a pesar de ser un estudio prospectivo, el limitado tamaño de la muestra impide obtener resultados concluyentes acerca de las relaciones entre hipofosfatemia y aporte calórico al no poder analizar las múltiples interacciones entre las variables asociadas. Además, no hemos incluido en el análisis varias de las causas alternativas que provocan hipofosfatemia y que son de uso o presentación frecuente en estos pacientes (determinados fármacos como corticoides, diuréticos, etc.). Tampoco hemos podido evaluar los resultados clínicos, en términos de morbimortalidad asociada al desarrollo de hipofosfatemia y si estos pueden modificarse con el tratamiento de la misma. Se trata de un tema controvertido, del que todavía no se dispone de evidencia científica suficiente<sup>30,31</sup>. La relación de la hipofosfatemia con el desarrollo de disfunción orgánica en usuarios con patologías que por la gravedad ya los presentan, es muy discutible. También sería difícil, desde el punto de vista ético, no suplementar con aportes de P a personas con niveles por debajo del rango de la normalidad. En nuestro caso, a todos los diagnosticados se les administró P intravenoso según un protocolo preestablecido. No obstante, tiene como fortaleza el ser una de las series con mayor número de pacientes críticos en VM reportadas hasta la fecha. Por otra parte, pensamos que el foco debe ponerse en la detección y tratamiento de la hipofosfatemia, más que en la práctica de restricción calórica en un subgrupo concreto de usuarios<sup>32</sup>. Sugerimos que se deberían monitorizar los niveles de P plasmático en todos los sujetos tras el inicio de la VM invasiva, especialmente en aquellos en los que requieran de insulina para el control glucémico o presenten alcalosis respiratoria.

## Conclusión

La incidencia de hipofosfatemia en pacientes críticos en VM invasiva es elevada, sin poder predecirse por las categorías de riesgo del SR, por lo que debería monitorizarse de rutina. En nuestra muestra de pacientes, con P normal al ingreso, está relacionada con las dosis de insulina y el grado de ventilación (PaCO<sub>2</sub>) y no con el reducido aporte calórico administrado.

## Contribución de los autores

Diseño del estudio: Manuel Colmenero y Francisco Manzano.

Recogida de datos: Rocío Morón, Purificación Fernández, Inmaculada de Dios y María Reyes Mañas Vera.

Análisis de resultados: Manuel Colmenero, Rocío Morón y Francisco Manzano.

Redacción del artículo: Manuel Colmenero y Francisco Manzano.

Revisión del artículo: Rocío Morón, Purificación Fernández, Inmaculada de Dios y María Reyes Mañas Vera.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med.* 1951;35:69–96, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-35-1-69>.
- Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ.* 2008;336:1495–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a301>.
- Zamora-Elson M, Trujillano-Cabello J, González-Iglesias C, Bordejé-Laguna ML, Fernández-Ortega JF, Vaquerizo-Alonso C. Encuesta sobre valoración del estado nutricional y síndrome de realimentación en las unidades de cuidados intensivos en España. *Med Intensiva.* 2018;42:511–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.08.003>.
- Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract.* 2012;27:34–40, <http://dx.doi.org/10.1177/0884533611427916>.
- Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition.* 2014;30:1448–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.026>.
- Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med.* 1977;137:203–20.
- Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, Casaer MP, Benstoem C, Besch G, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr.* 2021;40:1744–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.045>.
- Cioffi I, Ponzo V, Pellegrini M, Evangelista A, Bioletto F, Ciccone G, et al. The incidence of the refeeding syndrome. A systematic review and meta-analyses of literature. *Clin Nutr.* 2021;40:3688–701, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.023>.
- Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: results of a systematic review. *Nutrition.* 2017;35:151–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.016>.
- Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition.* 2018;47:13–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.007>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support for adults. Clinical Guideline CG32 2006 [consultado 20 Jul 2023]. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020;35:178–95, <http://dx.doi.org/10.1002/ncp.10474>.
- Vahdat Shariatpanahi Z, Vahdat Shariatpanahi M, Shahbazi E, Shahbazi S. Refeeding Syndrome and Its Related Factors in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Prospective Cohort Study. *Front Nutr.* 2022;9:830457, <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.830457>.
- Coşkun R, Gündoğan K, Baldane S, Güven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Med Sci.* 2014;44:369–74, <http://dx.doi.org/10.3906/sag-1211-49>.
- Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2018;37:1609–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.001>.
- Md Ralib A, Mat Nor MB. Refeeding hypophosphatemia after enteral nutrition in a Malaysian intensive care unit: risk factors and outcome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27:329–35, <http://dx.doi.org/10.6133/apjcn.062017.09>.
- Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg.* 1996;131:1043–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430220037007>.
- Suzuki S, Egi M, Scheneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28:536.e9–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.10.011>.
- Liu N, Zhao XL, Xiong RQ, Chen QF, Wu YM, Lin ZZ, et al. The Performances of SNAQ GLIM, mNICE, and ASPEN for Identification of Neurocritically Ill Patients at High Risk of Developing Refeeding Syndrome. *Nutrients.* 2022;14:4032, <http://dx.doi.org/10.3390/nu14194032>.
- Wong GJY, Pang JGT, Li YY, Lew CCH. Refeeding Hypophosphatemia in Patients Receiving Parenteral Nutrition: Prevalence, Risk Factors, and Predicting its Occurrence. *Nutr Clin Pract.* 2021;36:679–88, <http://dx.doi.org/10.1002/ncp.10559>.
- Yoshida M, Izawa J, Wakatake H, Saito H, Kawabata C, Matsushima S, et al. Mortality associated with new risk classification of developing refeeding syndrome in critically ill patients: A cohort study. *Clin Nutr.* 2021;40:1207–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.034>.
- Reignier J, Plantefeve G, Mira JP, Argaud L, Asfar P, Aissaoui N, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *Lancet Respir Med.* 2023;11:602–12, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00092-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00092-9).
- Slingerland-Boot R, Rooijackers E, Koekkoek K, van Blokland D, Arbous S, van Zanten A. Macronutrient intake and outcomes of ICU patients with refeeding hypophosphatemia. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;55:191–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.03.003>.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>.
- Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, Johnson EA, Kaafarani H, Lee J, et al. Hypophosphatemia in enterally fed patients in the surgical intensive care unit. *Nutr Clin Pract.* 2017;32:252–7, <http://dx.doi.org/10.1177/0884533616662988>.
- Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:696–706, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1319>.
- Bech A, Blans M, Telting D, de Boer H. Incidence and aetiology of renal phosphate loss in patients with hypophosphatemia in

- the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2013;39:1785–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2970-4>.
28. Wadsworth RL, Siddiqui S. Phosphate homeostasis in critical care. *BJA Educ.* 2016;16:305–9, <http://dx.doi.org/10.1093/bjaed/mkw033>.
  29. Datta BN, Stone MD. Hyperventilation and hypophosphataemia. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:170–1, <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2008.008199>.
  30. Bioletto F, Pellegrini M, Ponzo V, Cioffi I, De Francesco A, Ghigo E, et al. Impact of Refeeding Syndrome on Short- and Medium-Term All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2021;134:1009–18.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.03.010>.
  31. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Refeeding Syndrome Trial Investigators Group Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:943–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00418-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00418-X).
  32. Rovira Valles Y, Mor Marco E, Bielsa Berrocal L, Philibert V, Martínez de Lagran I, Marcos Neira P, et al. The refeeding syndrome in critical care patients: A challenge. *Clin Nutr.* 2018;37:174.