

Original

Hipofosfatemia en nutrición parenteral: prevención y factores de riesgo asociados

J. M. Llop Talaverón*, D. Comas Sugañes*, M. B. Badía Tahull*, A. Sáez Fernández*, R. Jódar Masanés* y J. M. Gómez Sáez**

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. **Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Resumen

Objetivo: Determinar la incidencia de hipofosfatemia en pacientes con nutrición parenteral, la cantidad de fosfato necesaria para prevenir esta complicación y los factores de riesgo asociados.

Ámbito: Estudio observacional no controlado en un hospital de nivel III.

Pacientes: pacientes ingresados con nutrición parenteral a los que se les ha realizado como mínimo una analítica completa.

Intervención: Se registran durante un año, los días de nutrición parenteral, el fosfato administrado y los niveles plasmáticos de calcio ionizado, γ -glutamyltranspeptidasa, glucosa, fosfato, prealbúmina, urea y leucocitos. Para el análisis se aplica una regresión múltiple stepwise y una regresión logística.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 827 determinaciones correspondientes a 401 pacientes. Las variables significativas ($p < 0,05$) fueron: fosfato administrado y los niveles séricos de calcio ionizado, glucosa, prealbúmina y urea; los coeficientes de regresión fueron 0,004 (95% IC: 0,002-0,006), -0,156 (95% IC: -0,270-0,037), -0,014 (95% IC: -0,022-0,009), 0,005 (95% CI: 0,002-0,009) y 0,019 (95% IC: 0,016-0,022) respectivamente; la constante fue 1,0735 (95% IC: 0,939-1,2079). El riesgo de desarrollar hipofosfatemia disminuyó de 0,65 (95% IC: 0,33-1,26) a 0,16 (95% IC: 0,078-0,35) cuando el fosfato administrado variaba de L rango 7,5-17,5 mmol a valores superiores a 27,5 mmol.

Conclusiones: es necesario suplementar rutinariamente las nutriciones con fosfato debido a que su contenido en las emulsiones lipídicas comercializadas no es suficiente para evitar la hipofosfatemia en la mayoría de pacientes con nutrición parenteral. El aporte de fosfato debe ser suficiente para restaurar el déficit de fosfato intracelular y

HYPHOSPHATEMIA IN PARENTERAL NUTRITION: PREVENTION AND ASSOCIATED RISKS FACTORS

Abstract

Aim: To determine the incidence of hypophosphatemia in parenterally fed patients, the phosphate amount necessary to prevent this complication and associated risks factors.

Setting: Observational study, not controlled, in a third level hospital.

Patients: In-patients with parenteral nutrition with at least a complete laboratory work-up.

Intervention: For a complete year, days on parenteral nutrition, administered phosphate and plasmatic ionised calcium levels, γ -glutamyltranspeptidase, glucose, phosphate, pre-albumin, urea, and leukocytes were recorded. A multiple stepwise regression analysis and logistic regression are used for data analysis.

Results: Eight hundred and twenty seven determinations, corresponding to 401 patients, were included. Significant variables ($p < 0.05$) were: administered phosphate and ionised calcium serum levels, glucose, pre-albumin, and urea; regression coefficients were 0.004 (95% CI: 0.002 to 0.006), -0.156 (95% CI: -0.270 to 0.037), -0.014 (95% IC: -0.022 to 0.009), 0.005 (95% CI: 0.002 to 0.009) and 0.019 (95% CI: 0.016 to 0.022), respectively; the constant was 1.0735 (95% CI: 0.939 to 1.2079). The risk for developing hypophosphatemia decreased from 0.65 (95% CI: 0.33 to 1.26) to 0.16 (95% CI: 0.078 to 0.35) when administered phosphate varied from the span 7.5-17.5 mmol to values higher than 27.5 mmol.

Conclusions: It is necessary to routinely supplement nutrition with phosphate since its content in commercially available lipidic emulsions is not sufficient to prevent hypophosphatemia in the majority of patients with parenteral nutrition. Phosphate intake must be sufficient to restore the intracellular phosphate deficit and to compensate for the plasmatic phosphate fall, with special attention to poorly nourished, hyperglycaemic or with renal failure patients. Phosphate intakes around

Correspondencia: J. M. Llop.
Servicio de Farmacia.
Hospital Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n.
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
E-mail: josep.llop@csub.scs.es

Recibido: 15-III-2004.
Aceptado: 26-IV-2004.

compensar la caída de fosfato plasmático, con especial cuidado para los pacientes desnutridos, hiperglucémicos o con insuficiencia renal. Aportes de fosfato entre 27-37 mmol, disminuyen drásticamente la incidencia de hipofosfatemia en los pacientes estudiados, no registrándose ningún caso de hipofosfatemia severa.

(*Nutr Hosp* 2004, 19:362-366)

Palabras clave: *Hipofosfatemia. Factores de riesgo. Aporte de fosfato.*

Introducción

La hipofosfatemia es una complicación metabólica frecuente en la población hospitalaria^{1,2}. Está asociada a ciertas situaciones (enfermo quirúrgico, renal, hepático, estado crítico etc.) y su incidencia se ha visto incrementada desde la introducción en la práctica clínica de la Nutrición Parenteral (NP). Después de reanudar la alimentación en un paciente desnutrido, se produce como respuesta un incremento de determinados intermediarios de la glicólisis así como un aumento de la síntesis de ATP provocando el paso de fosfato plasmático a fosfato intracelular. Por otra parte, la administración de cantidades elevadas de glucosa en la NP estimula la liberación de insulina la cual incide en la redistribución y en la caída del fosfato plasmático³. Todo ello, sumado a las especiales características del paciente con NP (desnutrición, pérdidas incrementadas o disminución de la absorción de fosfato, determinadas patologías predisponentes y estados de hipercatabolismo etc.), provoca que la hipofosfatemia pase a ser una complicación metabólica frecuente en los pacientes con NP, registrando todavía hoy en día unos valores relativamente altos de incidencia, y pudiendo revestir graves consecuencias en el paciente crítico^{3,6}. Además, sobre todo en el caso del paciente grave, existe controversia sobre la cantidad ideal de fosfato para la prevención de la hipofosfatemia.

Los objetivos del estudio son: determinar la incidencia de hipofosfatemia en una muestra amplia de pacientes con NP en nuestro ámbito, cuáles de los datos analíticos de los pacientes recogidos sistemáticamente son indicadores de riesgo de la hipofosfatemia y la cantidad de fosfato necesaria para prevenirla.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, no controlado y retrospectivo en los pacientes con NP ingresados durante 1 año en un hospital de nivel III que tuvieran al menos una analítica completa durante su tratamiento con NP. Los datos para la realización del estudio se obtuvieron del programa informático de seguimiento de la Unidad de NP del Servicio de Farmacia, donde se registran semanalmente las analíticas

27-37 mmol dramatically decrease the incidence of hypophosphatemia in studied patients, with no recorded cases of severe hypophosphatemia.

(*Nutr Hosp* 2004, 19:362-366)

Key words: *Hypophosphatemia. Risks factors. Phosphate intake.*

completas de los pacientes: urea, prealbúmina, fosfato, glucosa, calcio ionizado, γ -glutamyltranspeptidasa y leucocitos. Consideramos hipofosfatemia cuando el valor del fosfato plasmático es inferior a 0,81 mmol/L; hipofosfatemia moderada cuando las concentraciones plasmáticas de fosfato, estaban comprendidas entre 0,4 y 0,8 mmol/L e hipofosfatemia severa con concentraciones inferiores a 0,4 mmol/L). Según el tipo de fórmula de NP utilizada, el aporte de glucosa suministrado a los pacientes varió entre 75 y 300 g, el aporte de lípidos entre 50-100 g, el de aminoácidos entre 52-135 g, las calorías no proteicas fluctuó entre 800 y 2.200 y el aporte de fosfato entre 7,5 mmol-37 mmol. Siendo 7,5 mmol el fosfato incluido en las emulsiones lipídicas.

Análisis estadístico

Como variable dependiente se estudió el nivel de fosfatemia de los pacientes con NP (mmol/L). Como variables independientes se estudiaron: a) número de días con NP previos a la determinación analítica. b) nivel plasmático de urea (mmol/L). c) nivel plasmático de glucosa (mmol/L). d) nivel plasmático de GGT (μ kat/L). e) nivel plasmático de leucocitos (U/ μ L). f) nivel plasmático de prealbúmina (mg/dL). g) nivel plasmático de calcio ionizado corregido (mmol/L). h) la media del fosfato administrado en los 3 días antes de la determinación. Los datos relativos a la población se expresaron como media, desviación estándar y porcentaje. Se aplicaron dos tipos de análisis multivariantes para determinar los factores de riesgo asociados a hipofosfatemia⁷.

1. Estudio cuantitativo: Se realizó una regresión lineal múltiple stepwise para obtener las variables relacionadas en una ecuación de predicción y los coeficientes de regresión relacionados con los niveles séricos de fosfato. Se consideró que las variables muestran una relación significativa con un valor de $p < 0,05$.
2. Estudio cualitativo: Se aplicó una regresión logística múltiple para determinar los factores de riesgo. Se analizaron las variables independientes que eran significativas en el modelo anterior.

Los odds ratio y los intervalos de confianza se definieron como medidas de riesgo. Todos los datos fueron procesados en software de análisis estadístico SPSS.

Resultados

La edad media de los pacientes estudiados fue de $56,8 \pm 17,6$ años, con un peso corporal medio de $66,8 \pm 14,4$ kg. Distribuidos por sexos 363 correspondían a hombres y 160 a mujeres. La media del fosfato plasmático determinado fue de $1,2 \pm 0,4$ mmol/L (0,23-5,5).

Los diagnósticos iniciales de estos pacientes se detallan en la tabla I. La mayoría de estos pacientes (79,4%) estuvieron sometidos a cirugía (54,7% a cirugía digestiva, 7,3% a trasplante de médula ósea y 17,4% a otros tipos). Fueron incluidas en el análisis multivariante 827 determinaciones analíticas correspondientes a 401 pacientes con NP de las cuales 78 (9,4%) se asociaron a hipofosfatemia. La incidencia de la hipofosfatemia en los 401 pacientes incluidos es del 17,7 % (1,7% con hipofosfatemia severa y 16% con hipofosfatemia moderada).

De los pacientes a los que se les administró más de 27 mmol de fosfato no se registró ningún caso de hipofosfatemia severa y sólo 10 mostraron hipofosfatemia moderada en comparación con los 6 y los 28 casos de hipofosfatemia severa y moderada respectivamente del grupo con menor aportación de fosfato (tabla II).

En el estudio cuantitativo, las variables que mostraron una relación significativa con la hipofosfatemia

fueron: urea, glucosa, calcio, fosfato administrado y prealbúmina (tabla III).

La ecuación predictiva para el nivel plasmático de fosfato es:

$$Y = 1.0735 + 0.0196X_1 + 0.0059 X_2 + 0.00466 X_3 - 0,0144 X_4 - 0.1565 X_5$$

Y = niveles séricos de fosfato

X₁ = urea plasmática

X₂ = prealbúmina plasmática

X₃ = fosfato administrado

X₄ = glucosa plasmática

X₅ = calcio ionizado

Los valores plasmáticos de urea y prealbúmina, así como el fosfato administrado, presentaron un coeficiente de correlación positivo, es decir, mantienen una relación directa con los valores plasmáticos de fosfato. La glucosa y el calcio mostraron en cambio el coeficiente de correlación negativo y la relación con el fosfato plasmático es inversa.

En el estudio cualitativo se determinaron los odds ratio y los intervalos de confianza (tabla IV).

El riesgo de hipofosfatemia es tres veces mayor para valores de prealbúmina menores o igual a 20 mg/dL. En cuanto al fosfato administrado, tomando como referencia el valor mínimo (7,5 mmol), el riesgo de hipofosfatemia disminuye diez veces si la administración es > 27,5 mmol aproximándose a riesgo 0. Finalmente el riesgo de hipofosfatemia casi se duplica cuando la glucosa es mayor de 8 mmol/L o el calcio ajustado aumenta a valores mayores de 0,7 mmol/L.

Discusión

Se ha descrito una incidencia de hipofosfatemia en pacientes hospitalizados entre 0,2-12% y de hipofosfatemia severa entre 0,42-0,48%^{1,2,8,9} llegando a valores del 30-40% cuando se trata de pacientes con soporte nutricional¹⁰⁻¹². La incidencia de hipofosfatemia que hemos encontrado en nuestro estudio está por debajo de los valores descritos en la literatura debido posiblemente al tipo de población estudiada, a la metodología y a la composición de la NP. Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban una gran heterogeneidad en el tipo de patología y gravedad. En general, otros estudios se centralizan en un grupo específico de pacientes críticos. Por otra parte, la forma de presentación de la hipofosfatemia durante uno o dos días en la primera semana de NP, ocasiona que según la frecuencia de las determinaciones analíticas, la hipofosfatemia puede llegar a no detectarse. Finalmente, otro factor a tener en cuenta, es la composición de la NP no siempre descrita en los estudios. Así por ejemplo, la inclusión de lípidos en la formulación de la NP permite disminuir la cantidad de glucosa administrada que en enfermos desnutridos es una de las principales causas de la caída del fosfato plasmático.

Son muchas las causas de la hipofosfatemia descri-

Tabla I

Diagnóstico de pacientes con nutrición parenteral total

Diagnóstico	Pacientes n (%)
Neoplasia digestiva	93 (23,1)
Neoplasias no digestivas	62 (15,5)
Patología digestiva no tumoral	144 (35,9)
Traumatismos	32 (8)
Patología cardiovascular	38 (9,4)
Infecciones	14 (3,4)
Otros	18 (4,6)

Tabla II

Niveles de fosfato sérico en función del fosfato administrado

Fosfato Administrado (mmol)	Casos hipofosfatemia (n)		
	Severa	Media	Normofosfatemia
< 7,5	6	28	152
7,5-17,5	0	18	120
17,5-27,5	0	16	194
> 27,5	0	10	283

Tabla III
Factores de riesgo. Estudio cuantitativo: regresión lineal múltiple stepwise

Variable	X	B	Intervalo de confianza	Significación	Ecuación
Urea plasmática	X ₁	0,0196	0,016-0,022	0,0001	Incluido
Prealbúmina plasmática	X ₂	0,059	0,002-0,009	0,0004	Incluido
Fosfato administrado	X ₃	0,0466	0,002-0,006	0,0001	Incluido
Glucosa plasmática	X ₄	-0,0144	-0,022-0,006	0,0002	Incluido
Calcio plasmático ionizado	X ₅	-0,01565	-0,275-0,037	0,0103	Incluido
Número de días	X ₆	—	—	NS	No incluido
Leucocitos	X ₇	—	—	NS	No incluido
GGT plasmática	X ₈	—	—	NS	No incluido

Coefficiente de determinación R² = 0,194.

F Snedecor = 39.206.

SIG F = 0,00001.

NS: no significativo.

Tabla IV
Estudio cualitativo: regresión múltiple logística

Variables	Hipofosfatemia		Odds ratio	Intervalo de confianza
	Sí	No		
Fosfato administrado				
< 7,6 mmol	34	152	1	
7,5-17,5 mmol	18	120	0,655	0,338-1,268
17,5-27,5 mmol	16	194	0,343	0,175-0,673*
> 27,5 mmol	10	283	0,166	0,08-0,351
Glucosa plasmática				
< 8,1 mmol/L	38	505	1	
> 8 mmol/L	40	244	1,815	1,096-3,004*
Urea plasmática				
< 21 mmol/L	70	683	1	
> 20 mmol/L	8	66	0,451	0,192-1,058
Prealbúmina plasmática				
> 20 mg/dL	4	145	1	
< 21 mg/dL	74	604	3,495	1,201-10,167*
Calcio plasmático (ajustado)				
< 0,7 mmol/L	15	298	1	
> 0,7 mmol/L	63	451	1,948	1,057-3,589*

* Estadísticamente significativo.

tas en los pacientes hospitalizados¹², sin embargo, hay pocos estudios en la literatura revisada que hayan determinado específicamente los factores de riesgo de la hipofosfatemia en pacientes con NP.

En pacientes con una disminución de la función renal (niveles altos de urea), la concentración plasmática de fosfato aumenta debido a una disminución de su aclaramiento renal. Sin embargo en pacientes desnutridos y sometidos a diálisis, la hipofosfatemia puede ser común^{13,14}.

La prealbúmina como marcador del estado nutricional, presenta una relación directa con el fosfato plas-

mático. Múltiples estudios han señalado el estado de malnutrición como causa de aparición de hipofosfatemia sobre todo en la introducción de la alimentación después de un periodo en el que no se ha recibido ningún aporte nutricional ("refeeding»), sin embargo, sólo un estudio en la literatura revisada, presenta a la prealbúmina como factor pronóstico. Marik¹⁵ determinó en un estudio prospectivo con 62 pacientes críticos la incidencia de hipofosfatemia en el periodo de la introducción de alimentación, e identificó a la concentración sérica de prealbúmina como único factor de riesgo capaz de predecir la hipofosfatemia.

Respecto a la variable fosfato administrado, en nuestro estudio valores de fosfato administrado en la NP superiores a 27,5 mmol (hasta un máximo de 37,5 mmol) reduce drásticamente la hipofosfatemia, siendo el riesgo de hipofosfatemia inversamente proporcional a la cantidad de fosfato administrado.

Estudios anteriores habían intentado definir la cantidad de fosfato necesaria para prevenir la hipofosfatemia. Thompson¹⁶ en un estudio retrospectivo con 61 pacientes con NP conteniendo 13,6 mmol/L de fosfato no detectó ningún caso de hipofosfatemia severa, aunque se produjo una alta incidencia de hipofosfatemia (38% de los pacientes). Clark encontró insuficientes los 15 mmol/l o los 710 mg (23 mmol) de fósforo/L incluidos de forma estándar en las NP o fórmulas enterales respectivamente, y precisó incrementar las dosis de fosfato en los pacientes críticos administrándolo en forma de uno o más bolus endovenosos¹⁷. Takala recomienda dosis de fosfato de 0,5 mmol/kg de peso para cubrir las necesidades diarias en un estudio realizado en 24 pacientes críticos con NP, aunque pueden ser insuficientes en pacientes con prolongado hipercatabolismo¹⁸. Dosis mayores de 37,5 mmol de fosfato como las recomendadas en algunos estudios, con vistas a conseguir un balance positivo de fosfato en enfermos críticos^{19,20}, han de valorarse por el peligro que suponen los precipitados de fosfato cálcico tal como advierte la alerta de la FDA en 1994²¹. Como solución no parece aconsejable la al-

ternancia de calcio y fosfato en la NP ya que los ratios de retención de calcio-fosfato son mejores cuando se administran conjuntamente, según el estudio de Kimura realizado en pacientes pediátricos con NP²². Para aumentar la estabilidad de las mezclas de NP, la Asociación Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) recomienda la utilización de calcio orgánico²³. Otra posibilidad es la utilización de fosfato orgánico (D-fructosa-1,6 difosfato) según un estudio *in vitro* comparativo de compatibilidad entre calcio-fosfato²⁴.

El aumento de glucosa en sangre ocasiona la caída del fosfato plasmático debido por una parte a la fosforilación de la glucosa y al incremento de los requerimientos del fosfato intracelular, y por otra, al aumento de la excreción de fosfato por diuresis osmótica. Por ello debe vigilarse la cantidad y la velocidad de administración sobre todo en pacientes desnutridos^{5,25}.

En nuestro estudio, el calcio ionizado y corregido presenta una correlación negativa con el fosfato plasmático. Debido a la interrelación entre el calcio y el fosfato, un aumento del calcio en el lumen intestinal favorece un descenso en la producción de vitamina D, provocando una disminución en la absorción del fosfato. En un estudio realizado en 22 pacientes en el período postraumático inmediato el calcio ionizado no mostró relación alguna con el fosfato plasmático. Sin embargo se trataba de pacientes sin nutrición parenteral o enteral, y la determinación del calcio se realizó únicamente durante 3-4 días después del trauma²⁶. En otro estudio retrospectivo con 44 pacientes a los que se había practicado una resección hepática mayor no se encontró relación entre hipofosfatemia y calcio aunque en este caso no se determinó el calcio ionizado y eran enfermos sin NP²⁷.

En conclusión, es preciso suplementar rutinariamente las nutriciones con fosfato ya que el contenido en las emulsiones lipídicas comercializadas no es suficiente para evitar la hipofosfatemia en la mayoría de pacientes con NP. Debido a las especiales características de los pacientes con NP el aporte de fosfato debe ser suficiente para restaurar el déficit de fosfato intracelular y compensar la caída de fosfato plasmático, con especial cuidado para los pacientes desnutridos, hiperglucémicos o con insuficiencia renal. Aportes de fosfato en la NP entre 27-37 mmol, disminuye drásticamente la incidencia de hipofosfatemia en los pacientes estudiados, no registrándose ningún caso de hipofosfatemia severa.

Referencias

- Halevy J, Bulvik S: Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1998, 148:153-155.
- Camp MA, Allon M: Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990, 16:365-368.
- Berner Y, Shike M: Consequences of phosphate imbalance. *Am Rev Nutr* 1988, 8:121-48.
- Hoff SD, Rowlands BJ: Guillain-Barré Syndrome due to hypophosphatemia following intravenous hyperalimentation. *JPEN* 1988, 12:414-416.
- Solomon SM, Kirby DF: The refeeding syndrome: a review. *JPEN* 1990, 14:90-97.
- Weinsier RL, Krumdieck CL: Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr* 1980, 34:393-399.
- Domènech JM, Sarrià A: Construcción de un modelo de regresión múltiple con fines predictivos: selección de la mejor ecuación. En: *Análisis multivariante en ciencias de la salud: modelos de regresión. Gráficas Signo ed. Esplugas de Llobregat: José M.ª Domènech Massons, 1997.*
- Betro MG, Pain RW: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. *Br Med J* 1973; 1:273-276.
- Guy JIM, Stewart MK, Olukoga A, Horsman G, McMurray JR: Hypophosphatemia in general practice patients. *Ann Clin Biochem* 1999; 36:37-42.
- Sacks GS, Walker J, Dickerson RN, Kudsk KA, Brown RO: Observations of hypophosphatemia and its management in nutrition support. *Nutr Clin Pract* 1994, 9:105-108.
- Baker SS, Dwyer E, Queen P: Metabolic derangements in children requiring parenteral nutrition. *JPEN* 1986, 10:279-281.
- Zazzo JF, Troché G, Ruel R, Maintenant J: High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy in myocardial function. *Intensive Care Med* 1995, 21:826-831.
- Druml W, Kleinberger G: Hypophosphatemia in patients with chronic renal failure during total parenteral nutrition. *JPEN* 1999; 23:45. Letter.
- Duerksen DR: Response to Drs Druml and Kleinberger. *JPEN* 1999, 23: 45. Letter.
- Marik PE, Bedigian MIK: Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg* 1996, 131:1043-7.
- Thompson JS, Hodges RE: Preventing hypophosphatemia during total parenteral nutrition. *JPEN* 1984, 8:137-9.
- Clark CL, Sacks GS, Dickerson RN, Kudsk KA, Brown RO: Treatment of hypophosphatemia in patients receiving specialized nutrition support using a graduated dosing scheme: results from a prospective clinical trial. *Crit Care Med* 1995, 23:1504-1511.
- Takala J, Neuvonen P, Klossner J: Hypophosphatemia in hypercatabolic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985, 29:65-67.
- Pigon J, Lindholm M, Eklund J, Hagelbäck A: Phosphate supplementation in parenteral nutrition. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985, 29:50-54.
- Pomposelli JJ, Pomfret EA, Burns DL y cols.: Life-threatening hypophosphatemia after right hepatic lobectomy for live donor adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2001, 7:637-42.
- FDA Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm* 1994, 51:1427-8.
- Kimura S, Nose O, Seino Y y cols.: Effects of alternate and simultaneous administrations of calcium and phosphorus on calcium metabolism in children receiving total parenteral nutrition. *JPEN* 1986, 10:513-516.
- National advisory group on standards and practice guidelines for parenteral nutrition. Safe practice for parenteral nutrition formulations. *JPEN* 1998, 22:49-66.
- Prinzivalli M, Ceccarelli S: Sodium d-fructose-1,6-diphosphate vs sodium monohydrogen phosphate in total parenteral nutrition: a comparative *in vitro* assessment of calcium/phosphate compatibility. *JPEN* 1999, 23:326-332.
- Rasmussen A: Carbohydrate induced hypophosphatemia. *Anesthesiol Scand* 1985, 29:68-70.
- Daily WH, Tonnesen AS, Allen SJ: Hypophosphatemia: incidence, aetiology, and prevention in the trauma patient. *Crit Care Med* 1990, 18:1210-1214.
- George R, Shiu MH: Hypophosphatemia after major hepatic resection. *Surgery* 1992, 111:281-286.