



# Hipofosforemia en unidades de diálisis crónica

M. Albalate, E. Gruss<sup>1</sup>, J. Hernández y C. Caramelo<sup>2</sup>

Centro de Diálisis Santa Engracia. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Instituto Reina Sofía de Investigación (IRSIN). <sup>1</sup>Fundación Hospital de Alcorcón. <sup>2</sup>Clínica de la Concepción. Madrid.

## RESUMEN

La hipofosforemia (Hf) se describe raramente en los pacientes en hemodiálisis (HD) crónica. Hemos recogido retrospectivamente los casos de Hf ocurridos durante 3 años en un mismo centro. Revisamos todas las determinaciones de P realizadas ( $n = 2.201$ ), considerándose Hf una concentración de P plasmático menor de 2,5 mg/dL. Posteriormente, se recogieron los datos clínicos y bioquímicos de cada caso para analizar las causas, síntomas y el tratamiento aplicado.

Recogimos 22 episodios de Hf (0,9% del total de mediciones de P) en 11 pacientes sobre un total de 149 enfermos (7,3%) en tratamiento con HD convencional. Separamos dos grupos según presentaran Hf repetida (grupo A,  $n = 3$ ) o aislada (grupo B,  $n = 8$ ). Las concentraciones de P y albúmina y la nPCR, fueron menores en el grupo A, mientras que el B presentaba un calcio plasmático significativamente mayor ( $p < 0,05$ ). Dos pacientes (grupo B) manifestaron síntomas: un caso mialgias y otro fibrilación auricular intradiálisis. Las causas de Hf fueron: Grupo A: baja ingesta crónica y alcoholismo. Grupo B: disminución de la ingesta por problemas no-digestivos ( $n = 2$ ) o por problemas digestivos + antiácidos ( $n = 4$ ), toma de ligantes ( $n = 1$ ) y dieta estricta ( $n = 1$ ). Tres pacientes tenían hiperparatiroidismo secundario. Para el tratamiento se aumentó la ingesta de P y se modificaron los ligantes. Además, en el grupo A dos pacientes recibieron vitamina D y P vía oral otro. En el B también se suspendieron los antiácidos. En todos los casos se consiguieron cifras de  $P > 3$  mg/dL.

Concluimos que la Hf en HD no es tan infrecuente como se suele considerar, pudiendo aparecer de forma mantenida en pacientes con baja ingesta. La disminución aguda de la ingesta manteniendo los ligantes habituales, unida a la administración de antiácidos es la causa más frecuente de Hf esporádica en pacientes con buen control del P, que pueden tener incluso un hiperparatiroidismo secundario.

**Palabras clave:** Hipofosforemia. Hemodiálisis. Desnutrición y Antiácidos.

Recibido: 17-VI-2002.

En versión definitiva: 16-XII-2002.

Aceptado: 17-XII-2002.

**Correspondencia:** Dra. M. Albalate Ramón

Centro de Diálisis «Sta. Engracia»

Fuencarral, 74

28004 Madrid

E-mail: sengracia@friat.es

## HYPOPHOSPHATEMIA IN DIALYSIS UNITS

## SUMMARY

*Hypophosphatemia (Hf) is infrequently reported in chronic hemodialysis patients. The objective of this report is to describe the incidence, etiology, symptoms and treatment of Hf in a Dialysis Unit (defined as phosphorus < 2,5 mg/dL). In a retrospective study over a period of three years, we identified 22 cases of Hf, occurring on 11 among 149 patients. A two-groups distribution was made: Group A, patients with more than one episode (n = 3, 14 episodes of Hf) and Group B, patients with only one isolated episode of Hf (n = 8, 8 episodes of Hf). Plasma Ca, P, Albumin and nPCR were significant lower in group A (p < 0,05). Only two patients of group B had symptoms. Cases of Hf were: Group A: low-protein diet and alcoholism, Group B: decreased dietary intake due to non-digestive problems (n = 2) or due to digestive problems plus antacids (n = 4), phosphate binders (n = 1) and dietary phosphorus restriction (n = 1). Three patients had secondary hyperparathyroidism. Treatment consisted on oral supplementation by diet and changes in oral calcium salts. Intravenous supplementation was required acutely to raise serum P in a patient with auricular fibrillation. Two group A patients who has plasma 1,25 vitamin D < 5 pg/mL received vitamin D, and the third oral supplements of P. In all the cases, Hf resolved with these measures.*

*We concluded that Hf is not so infrequent in hemodialysis. In patients with low-protein diet and low vitamin D concentration, Hf can be sustained. On the other hand, a decreased dietary intake maintaining similar phosphate binder's supplementation is the most frequent cause of occasional and symptomatic Hf, even in patients with secondary hyperparathyroidism.*

*Key words: Hypophosphatemia. Hemodialysis. Malnutrition. Antacids.*

La hipofosforemia (Hf) en la insuficiencia renal terminal se describe fundamentalmente en pacientes hospitalizados sometidos a tratamiento dialítico intenso<sup>1,2</sup>, en pacientes desnutridos a los que se administra nutrición parenteral con alto porcentaje de carbohidratos y bajo aporte de fósforo (P)<sup>3,4</sup> y en pacientes en situación crítica con fracaso renal agudo<sup>5</sup>. A estos se han agregado recientemente grupos de pacientes en hemodiálisis (HD) diaria prolongada<sup>6</sup>. En los centros de HD crónica, el problema al que nos enfrentamos diariamente los nefrólogos son las cifras elevadas de P plasmático, considerándose la Hf un hallazgo poco frecuente. A raíz de un episodio de Hf severa sintomática decidimos recoger retrospectivamente todos los casos de Hf aparecidos en un grupo de pacientes en programa de HD ambulatoria para describir la incidencia, causas, síntomas y el tratamiento aplicado.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente todas las determinaciones de P realizadas en nuestra Unidad desde mayo de 1998 a mayo de 2001. Se definió como Hf

la presencia de una concentración sérica de P inferior a 2,5 mg/dL. Una vez detectado cada caso se recogieron: edad, sexo, etiología de la IRC, tiempo en HD, función renal residual, presencia de enfermedades concomitantes, tratamiento farmacológico habitual y pauta de HD de todos los pacientes. Además, en cada episodio de Hf se registraron: síntomas acompañantes, circunstancias concurrentes, datos analíticos generales (hematocrito, hemoglobina, calcio, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, bicarbonato, CPK, PTH y aluminio), tratamiento administrado y datos de eficacia dialítica (nPCR y Kt/V). En dos pacientes con Hf repetidas se realizó una determinación de 1,25 vitamina D plasmática.

Las determinaciones de P realizadas fueron 2.201, en un total de 149 pacientes que pasaron por la Unidad en ese período. Dichas mediciones incluyen la analítica rutinaria bimensual más las añadidas esporádicamente. Todas fueron realizadas antes de la primera sesión de diálisis después de un fin de semana. Encontramos 22 episodios de Hf (0,9%) ocurridos en 11 pacientes (7,3%), 6 hombres y 5 mujeres, con una edad media de 61,2 ± 17,7 años. La etiología de la insuficiencia renal fue: nefropatía lúpica (n = 1), glomerulonefritis IgA (n = 1), nefropatía diabética (n =

1), Wegener (n = 2), nefroangioesclerosis (n = 3) y no filiada en el resto. El tiempo medio en HD fue 28,3 (9-58) meses. Todos los pacientes carecían de función renal residual. Una única paciente era diabética pero no precisaba tratamiento con insulina, un paciente era alcohólico y otra presentaba una cirrosis por virus C. Todos los pacientes se trataban con HD convencional con bicarbonato, en tres sesiones semanales de 3 a 4 horas de duración, Qd 500 mL/min y Qb 300 a 350 mL/min. Las membranas utilizadas eran: acetato de celulosa (n = 4), polisulfona (n = 4) y hemofán (n = 3). El baño de diálisis contenía: sodio 138 mEq/L, potasio 1,5 mEq/L, bicarbonato 39 mEq/L, glucosa 150 g/L; magnesio 1 mEq/L; en cuanto a la concentración de calcio (Ca) era de 3,5 mEq/L en 4 pacientes, 3 mEq/L en 3 pacientes y de 2,5 mEq/L en el resto.

Separamos los pacientes según hubieran presentado determinaciones repetidas con Hf (grupo A) o un único episodio (grupo B) corregido en la siguiente determinación; sus características se recogen en la tabla I. Se calcularon la media y la desviación estándar para cada valor, comparándolos estadísticamente mediante t-Student no emparejada.

## RESULTADOS

Los pacientes del grupo A eran de mayor edad y presentaban nPCR, Ca, P y albúmina plasmáticos significativamente inferiores al grupo B. El Kt/V fue similar (tabla I). La concentración de 1,25 vitamina D medida en dos pacientes fue 5,2 y 3,9 pg/mL (N: 16-56 pg/mL). La causa de Hf fue la baja ingesta habitual. De estos pacientes, inicialmente dos recibían ligantes (carbonato cálcico a dosis de 2,5 y 5 g/día) y la concentración de calcio en el baño era 3,5 mEq/L. En la historia clínica no se atribuyó ningún síntoma a la Hf. Para el tratamiento, se suspendieron los ligantes cálcicos cuando se detectó la Hf, y al persistir se pautó P vía oral (v.o.) en uno de ellos y a los otros dos se les administró vitamina D v.o.

En otro grupo, formado por 8 pacientes con un episodio único de Hf, todos recibían tratamiento

para mantener una concentración de P adecuada: 2 con acetato cálcico (1 g/día) y el resto con carbonato cálcico (dosis de 2,5 a 10 g/día); además en un paciente se había añadido hidróxido de aluminio. La concentración de calcio en el baño era de 3 ó 2,5 mEq/L. La Hf se atribuyó en 4 casos a la disminución de la ingesta más tratamiento antiácido por problema digestivo, en 2 casos a disminución de la ingesta tras ingreso hospitalario reciente, en otro caso la paciente tuvo un cumplimiento estricto del tratamiento de ligantes que habitualmente no hacía y en el último caso no pudo encontrarse ninguna circunstancia desencadenante. Revisamos entonces la concentración de P plasmática habitual mantenían de estos pacientes y encontramos que solían mantenerse en torno a 4 mg/dL e incluso por debajo, excepto en el caso mencionado de la paciente incumplidora del tratamiento.

Curiosamente, tres de estos individuos recibían tratamiento con vitamina D (dosis entre 0,5 a 3 µg/semana) por hiperparatiroidismo secundario, con cifras de PTH de 550, 488 y 256 pg/mL, respectivamente.

Sólo en dos pacientes se consideró que la Hf era la causante de un cuadro clínico. Así, se asoció en un caso con la aparición de mialgias que empeoraban tras HD y que desaparecieron tras mejorar la Hf, y en otro caso con un episodio de fibrilación auricular intradiálisis que revirtió con la administración de P. Todos los casos se trataron modificando los ligantes de P que recibían, suspendiendo los antiácidos y recomendando una dieta rica en P, lográndose corregir la Hf.

## DISCUSIÓN

Se considera que la Hf ocurre con escasa frecuencia en los pacientes crónicos de las Unidades de diálisis y que se asocia a pocos problemas clínicos, existiendo pocos datos en literatura acerca de esta alteración. En nuestro centro se detectó Hf en el 0,9% de las determinaciones de P, siendo casi siempre un hallazgo fortuito. Considerando el total

**Tabla I.** Clasificación según episodios de Hf presentados. Los valores representan la media ± desviación estándar

	Pac	Hf	Edad	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	PTH (pg/mL)	Alb (g/dl)	Kt/V	PCR (g/kg/día)	Clínica	↓ Ingesta	Tratamiento
Grupo A	3	14	73,6 ± 4	9 ± 0,7	1,3 ± 0,4	123,7 ± 39,3	3,3 ± 0,4	1,35 ± 0,18	0,6 ± 0,1	-	Crónica	P o vitamina D
Grupo B	8	8	61 ± 19	10 ± 1*	1,5 ± 0,3*	244,4 ± 177,6*	3,7 ± 0,3*	1,45 ± 0,2	0,85 ± 0,1*	2	Aguda	Ajuste ligantes

Abreviaturas: Pac: número de pacientes, alb: albúmina, ↓ ingesta: baja ingesta. \*P < 0,05.

de pacientes, el 7,3% presentaron algún episodio de Hf, lo que supone una mayor frecuencia de la esperada. Además, esta prevalencia podría ser mayor, ya que pacientes con P plasmático prediálisis de 3 ó 3,5 mg/dL el primer día de la semana, podrían tener concentraciones más bajas el resto de los días y por supuesto durante la sesión de HD.

En ausencia de función renal, la Hf puede producirse por 3 mecanismos: disminución del aporte de P, aumento de eliminación mediante diálisis o paso de P desde el espacio extra al intracelular. La mayoría de los casos tienen en común una baja ingesta como se evidencia por la nPCR y los datos recogidos en la historia. Los tres pacientes con Hf mantenida tenían una mala situación general, con anorexia prolongada, baja ingesta y uno de ellos era alcohólico. Tenían una albúmina y nPCR bajas y mantuvieron cifras bajas de P a pesar de suspenderse los ligantes, lo que apoya una baja ingesta. No podemos descartar que existiera una baja absorción de P, ya que los dos pacientes no-alcohólicos tenían una concentración de 1,25 vitamina D muy baja para la población en diálisis<sup>7</sup> y precisaban diálisis con un baño de 3,5 mEq/L de Ca, incluso antes de suspender el tratamiento con ligantes cálcicos, lo que apoya esta hipótesis.

Los pacientes en que la Hf ocurrió de forma aislada, se caracterizaban por mantener una concentración de P en torno a 4 mg/dL habitualmente. La nPCR era de 0,86 g/kg/día, lo que indica una ingesta proteica no muy alta, que facilitaría un buen control del P y una mayor susceptibilidad a la Hf en presencia de factores precipitantes. Así, cuando por procesos agudos intercurrentes se disminuyó la ingesta o se añadieron antiácidos, se produjo la Hf. Esto sugiere que la disminución de la ingesta proteica manteniendo los ligantes puede inducir Hf en pacientes con un P plasmático «normal-bajo». Sólo en una paciente, la toma de los fármacos ligantes *per se* produjo Hf, ya que se pautaron altas dosis por supuesta «ineficacia» cuando no cumplía el tratamiento. Finalmente, en un caso no pudimos identificar ningún factor desencadenante, excepto una dieta muy estricta con la que mantenía una concentración de P en torno a 3 mg/dL.

En cuanto a los otros posibles mecanismos, no creemos que en ninguno de los casos la Hf pudiera atribuirse a la técnica de HD ni una redistribución del P.

Nos gustaría resaltar la presencia de Hf en 3 pacientes con hiperparatiroidismo secundario que estaban en tratamiento con vitamina D. Dos de ellos tuvieron un problema digestivo y en el tercero no se pudo identificar el factor desencadenante. Ningún paciente tenía confirmación histológica y aun-

que en todos la PTH estaba por encima de 250 pg/mL, sólo uno tenía una fosfatasa alcalina elevada. Nos parece que la única justificación plausible es que cuando existe una restricción dietética severa, puede ocurrir Hf incluso en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

En cuanto a la severidad de la Hf, en lo que a concentración de P se refiere, los pacientes con Hf mantenida tuvieron una concentración plasmática de P menor, lo que podría indicar una depleción mayor que el fenómeno ocasional.

Los datos clínicos hay que valorarlos teniendo en cuenta que el estudio es retrospectivo. Así, en la historia clínica de los pacientes con Hf mantenida, que tenían mala situación general, no se atribuyeron síntomas a la Hf. Sólo dos pacientes con Hf aislada, presentaron síntomas que se consideraron causados por Hf. En el primer caso, con una concentración de P prediálisis de 0,8 mg/dL, presentó debilidad muscular intensa que empeoraba al acabar la sesión, que se corrigió al mejorar el P plasmático. En el segundo, una paciente sin patología cardíaca conocida y sin otro factor desencadenante, tuvo un episodio de fibrilación auricular intradiálisis que revirtió con el aporte de P intravenoso; la concentración de P prediálisis era 1,4 mg/dL. No se detectó rhabdomiólisis en ningún paciente. Aunque se ha descrito que los pacientes con Hf de forma mantenida pueden desarrollar osteomalacia y miocardiopatía<sup>8</sup>, en ninguno de nuestros pacientes encontramos datos clínicos ni radiológicos de osteomalacia, ni síntomas clínicos de cardiopatía. De cualquier modo, sería preciso un estudio prospectivo para determinar los síntomas que pueden aparecer y su frecuencia, así como las complicaciones a largo plazo.

En cuanto al tratamiento fue conservador, excepto en un caso que se aportó P intravenoso. Se aconsejó una dieta rica en P y se ajustaron los fármacos ligantes, retirando los antiácidos si los recibían. Con dichas medidas, en la siguiente determinación el P se había corregido, excepto en los pacientes con Hf mantenida. Estos precisaron vitamina D en dos casos y aporte extra de P v.o. en el otro, con lo que se consiguió corregir el déficit. En este sentido, y tal como se ve en la tabla I, habría que considerar la posible utilidad de la administración de vitamina D en pacientes en HD con un perfil de edad avanzada, PTH no muy elevada y dieta pobre en Ca y P.

En resumen, la Hf es más frecuente de lo que se podría esperar en las Unidades de Hemodiálisis Crónica existiendo un grupo de pacientes en riesgo. Así, y a pesar de que produce pocos síntomas, la Hf mantenida puede originar una miopatía crónica o miocardiopatía y la Hf aguda dar síntomas agudos graves, como la aparición de arritmias. Como medida

preventiva en pacientes que presentan habitualmente concentraciones plasmáticas de P normales o bajas, con nPCR inferiores a 1 g/kg/día, si existe una disminución de la ingesta por cualquier motivo o se añade un antiácido sería conveniente reajustar el tratamiento de fármacos ligantes, ya que tienen mayor riesgo de desarrollar Hf y de que ésta sea sintomática, posiblemente por la agudeza de la presentación. En aquellos escasos pacientes con Hf mantenida, creemos debería realizarse una determinación de la concentración de vitamina D plasmática, y valorar el aporte de vitamina D o de P v.o. o desde el baño.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Leehey DJ, Gandhi VC, Ing TS: Use of phosphorus-enriched hemodialysate to prevent hypophosphatemia in a patient with renal failure-related pericarditis. *Clin Nephrol* 50: 131-133, 1998.
2. Zabaneh RI, Bhatt DM, Yu AW, Tiwari P, Lai CI, Leehey DJ, Ing TS: Use of phosphorus-enriched hemodialysate in a hypercatabolic renal failure patient receiving intensive hemodialysis therapy. *Nephron* 72: 696-698, 1996.
3. Duerksen DR, Papineau N: Electrolyte abnormalities in patients with chronic renal failure receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 22: 102-104, 1998.
4. Kurtin P, Kouba J: Profound hypophosphatemia in the course of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 10: 346-349, 1987.
5. Locatelli F, Pontoriero G, Di Filippo S: Electrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 66: S151-S155, 1998.
6. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A: Control of serum phosphate without and phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53: 1399-1404, 1998.
7. Katsuhiko Yonemura MD, PhD, Taiki Fujimoto MD, Yoshihide Fujigaki MD, PhD, Akira Hishida, MD, PhD: Vitamin D deficiency is implicated in reduced serum albumin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 36: 337-344, 2000.
8. Tejada A, Saffarian N, Uday K, Dave M: Hypophosphatemia in end-stage renal disease. *Nephron* 73: 674-678, 1996.