

# Anemia aguda en paciente en hemodiálisis

Rómulo K. Loayza<sup>1</sup>, Diego Barbieri<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> Dolores Sánchez de la Nieta<sup>1</sup>, Ataúlfo González<sup>2</sup>, Andrés Melo<sup>2</sup>, José A. Herrero<sup>1</sup>, Ana I. Sánchez-Fructuoso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):67-70

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección: <https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-12>

## INTRODUCCIÓN

Las principales causas de anemia hemolítica intravascular son hemólisis inmunomediada, defectos enzimáticos del eritrocito, estrés oxidativo y anemia hemolítica microangiopática. Raramente, se ha descrito anemia hemolítica secundaria a hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl), asociada a un mal pronóstico si su diagnóstico y tratamiento no se realizan precozmente, y puede estar acompañada de insuficiencia respiratoria, alteraciones del sistema nervioso, fallo cardíaco e, incluso, muerte<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un paciente en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis que, tras una hipofosfatemia grave, presentó anemia hemolítica intravascular.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 55 años, con diagnóstico de endocarditis infecciosa sobre válvula mitral nativa con insuficiencia mitral grave por perforación de velo posterior, derivado a nuestro hospital para tratamiento quirúrgico. Como antecedentes personales destacan hipertensión arterial, enfermedad renal crónica secundaria a estenosis de la unión pieloureteral bilateral, con nefrectomía izquierda, primer trasplante renal en febrero de 2006 procedente de donante cadáver, actualmente en tratamiento sustitutivo renal en hemodiálisis (HD) domiciliaria mediante fístula arteriovenosa humerocefálica derecha, con pauta

de 6 sesiones de HD a la semana de 180 min, hiperparatiroidismo secundario grave con paratiroidectomía y autoimplante en miembro superior.

Sigue tratamiento habitualmente con dexketoprofeno, colchicina, omeprazol, atenolol, carbonato de sevelámero, suplemento de calcio y poliestireno sulfonato cálcico. No precisaba tratamiento con hierro parenteral ni agentes estimuladores de la eritropoyesis.

El paciente refiere a su llegada al centro hospitalario que lo deriva un cuadro desde hace 2 meses de artralgias en hombros, región lumbar y muñeca izquierda, con episodios ocasionales de sensación distérmica sin tiritona ni fiebre objetivada en domicilio. En hemocultivos extraídos en su hospital de referencia, se objetivó crecimiento de *Enterococcus faecalis* y *Proteus mirabilis*, por lo que se inició tratamiento antibiótico dirigido con levofloxacino y vancomicina. A su llegada a nuestro centro hospitalario, el paciente se encontraba hemodinámicamente estable y con febrícula; en la exploración física presentaba soplo sistólico en foco mitral y no tenía signos ni síntomas de sobrecarga hídrica. Durante su hospitalización se realizaron diversas pruebas complementarias: ecocardiograma transesofágico que confirmó los hallazgos previamente descritos; electrocardiograma con ritmo sinusal; radiografía de tórax sin hallazgos significativos, y resonancia magnética lumbar compatible con espondilodiscitis en L3-L4. Los hemocultivos extraídos en nuestro hospital son positivos para *E. faecalis* a pesar de haber estado recibiendo tratamiento antibiótico dirigido, por lo que se cambia este tratamiento a ceftriaxona y ampicilina. Los datos analíticos al ingreso son los siguientes: hemoglobina (Hb) de 8,5 g/dl; sodio (Na) de 137 mmol/l; potasio (K) de 4,5 mmol/l; calcio (Ca) de 8,9 mg/dl, y fósforo (P) de 2,9 mg/dl. Ante niveles de hemoglobina bajos, se inicia eritropoyetina (epoetina  $\alpha$ ) a dosis de 6.000 UI por semana. Seis días después de su ingreso, se realiza cirugía de sustitución de válvula mitral por prótesis me-

**Correspondencia:** M.<sup>a</sup> Dolores Sánchez de la Nieta

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico San Carlos.

C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

sanchezdelanieta@senefro.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

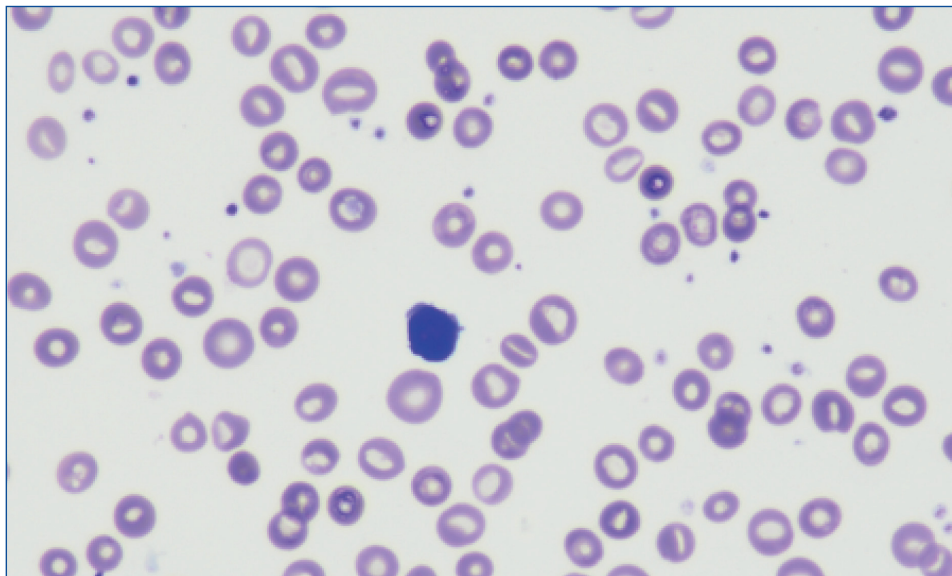
cánica, que transcurre sin incidencias. Tras 14 días de la cirugía, presenta deterioro clínico con dolor abdominal, náuseas y vómitos, elevación de reactantes de fase aguda, reacción en cadena de la polimerasa o PCR de 162 mg/l y procalcitonina de 1,3 ng/ml; se decide realizar TC abdominal de urgencia, donde se objetiva isquemia mesentérica con signos de sufrimiento de asas de yeyuno y perforación. Se trata inicialmente de forma conservadora con colocación de sonda nasogástrica con persistencia las 24 h de deterioro clínico. Dada la evolución clínica, se realiza cirugía de urgencia, con laparotomía y resección en bloque de 60 cm de yeyuno con posterior ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) por *shock séptico* e inestabilidad hemodinámica con requerimiento de soporte vasoactivo. Con respuesta clínica, permite la retirada del soporte vasoactivo y extubación a las 12 h del ingreso. Durante su estancia en la UCI se inicia nutrición parenteral total (NPT), con un volumen de 2.500 ml al día. A los 4 días, se traslada a planta de hospitalización, hemodinámicamente estable, pero con datos de sobrecarga hidrosalina, analíticamente con Hb de 7,4 g/dl, Na de 139 mmol/l, K de 3,6 mmol/l y P de 4,9 mg/dl, se trasfunde un concentrado de hematíes (CH), se incrementa dosis de epoetina  $\alpha$  y se intensifican las sesiones de hemodiálisis. En el control de análisis a las 48 h, presenta Hb de 8,2 g/dl y P de 2,5 mg/dl. Posteriormente, al cuarto día tras la salida de la UCI, durante la sesión de hemodiálisis, presenta marcada debilidad en miembros superiores y astenia; aunque se mantiene hemodinámicamente estable durante toda la sesión, se realiza un control analítico intradiálisis que muestra: Hb de 6,5 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) de 90, hemoglobina corpuscular media (HCM) de 27, reticulocitos del 3,9%, plaquetas de 429.000/mm<sup>3</sup>, Na de 136 mmol/l, K de 3,5 mmol/l, P de < 1 mg/dl. Dada la anemia, se decide trasfundir 2 CH, con control a las 24 h, que objetiva Hb de 6,3 g/dl, Na de 137 mEq/l, K de 4,6 mEq/l, P de 1 mg/dl, reticulocitos del 5,14% y lactato-deshidrogenasa (LDH) de 698 UI/l.

Para descartar sangrado posquirúrgico como causa de anemia aguda, se realizó tomografía computarizada (TC) abdominal, donde no se evidenciaron colecciones ni imágenes de sangrado. En la ecocardiografía transtorácica se objetivó una válvula mitral mecánica normofuncionante. Los análisis sanguíneos presentaron datos sugerentes de hemólisis, aumento de LDH y reticulocitos. Se solicitó frotis de sangre periférica, donde destacaba presencia de policromatofilia con frecuentes estomatocitos y algunos esferocitos sin observarse esquistocitos, degmáticos ni excentrocitos (fig. 1).

El test de Coombs directo fue negativo con niveles de haptoglobina de 141 mg/dl (30-200 mg/dl) y  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida de 233 mg/dl (50-120 mg/dl).

Ante una hipofosfatemia grave, se inician suplementos de fosfato en baño de diálisis (2 ampollas de 10 ml de fosfato monosódico) y se incrementan los aportes de fósforo en NPT; además, se transfunden otros 2 CH. En el control analítico a las 24 h continúa sin la adecuada rentabilización tras la transfusión de 2 CH, con Hb de 6,7 g/dl, reticulocitos del 6,7%, P de 1,2 mg/dl y LDH de 622. Se decide iniciar aportes de fosfato intravenoso, 1 ampolla de 10 ml de fosfato monosódico cada 12 h, manteniendo los aportes de fosfato en el baño de diálisis; además, se transfunden otros 2 concentrados de hematíes. En analítica de control a las 24 h se objetiva una mejoría espectacular, pues pasa de unos niveles séricos de 1,2 a 3,6 mg/dl de fósforo. También observamos buena rentabilización de la transfusión de 2 concentrados de hematíes, pues pasa de una hemoglobina de 6,7 a 9 g/dl. Se solicita nuevo frotis de sangre periférica, donde se observa una disminución significativa de los esferocitos y los estomatocitos.

El paciente es dado de alta con una hemoglobina estable, 9,1 g/dl, y fósforo en rango de la normalidad, 3,8 mg/dl. En el frotis



**Figura 1. Policromatofilia, frecuentes estomatocitos y algunos esferocitos.** Por cortesía del Servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos.

de sangre periférica al mes del alta ya no se evidencian datos de hemólisis.

## DISCUSIÓN

La hipofosfatemia se define con fósforo < 2,5 mg/dl, con una prevalencia variable, hasta del 5% en pacientes hospitalizados<sup>2</sup>. La depleción de fosfato se produce por redistribución de fosfato del líquido extracelular al intracelular (síndrome de realimentación, alcalosis respiratoria aguda), absorción intestinal disminuida (terapia antiácida crónica, esteatorrea), excreción urinaria aumentada (hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D o una variedad de otras afecciones) o eliminación mediante terapias de reemplazo renal<sup>2</sup>. En el caso clínico expuesto, nuestro paciente presentó una hipofosfatemia grave probablemente secundaria a dos de estas etiologías, la primera por redistribución de fosfato del líquido extracelular al intracelular por secreción de insulina durante el uso de la nutrición parenteral y estimulación de la glucólisis, lo que aumenta la formación de compuestos de carbohidratos fosforilados en el hígado y el músculo esquelético, que usan como sustrato el fosfato inorgánico en el líquido extracelular; ello lleva a que las concentraciones séricas disminuyan rápidamente. El segundo desencadenante de la hipofosfatemia fue una mayor eliminación de fósforo mediante terapia de reemplazo renal con la intensificación de las sesiones de hemodiálisis, sobre todo si se utilizan pautas intensivas de reemplazo sustitutivo renal, con altas tasas de flujo de diálisis o líquido de reemplazo, como ocurrió en nuestro caso.

Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia<sup>3</sup> van a depender de la gravedad y cronicidad de la depleción de fósforo. Generalmente se presentan cuando los niveles son inferiores a 1 mg/dl. Las consecuencias del agotamiento de fosfato intracelular llevan a disminución de los niveles de 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos, lo cual ocasiona un aumento en la afinidad de la Hb por el oxígeno y reduce la liberación de oxígeno a nivel tisular. Otra consecuencia de la depleción de fosfato es el descenso de los niveles de trifosfato de adenosina (ATP) intracelular con fallo de las funciones celulares que dependen de compuestos de fosfato ricos en energía: sistema nervioso central, sistema cardiopulmonar, músculo esquelético y liso; ello puede llevar a insuficiencia respiratoria, alteraciones del sistema nervioso, fallo cardíaco e, incluso, muerte. En nuestro caso, el paciente presentó manifestaciones a nivel musculoesquelético, consistentes en debilidad en miembros superiores junto a malestar general.

Entre las causas raras de anemia hemolítica se encuentra la hipofosfatemia grave, lo que lleva a la reducción de los niveles intracelulares de ATP con aumento de la rigidez de los eritrocitos, lo que predispone a la hemólisis, sobre todo cuando la concentración plasmática de fosfato está por debajo de 0,5 mg/dl o 0,16 mmol/l. Sin embargo, la hemólisis clínicamente evidente debido únicamente a hipofosfatemia es rara. Un estudio *in vitro* realizado<sup>4</sup> demostró que es necesaria una depleción de, al menos, el 15% de ATP para que se produzca dicho cuadro de hemólisis. En el caso clínico expuesto, el paciente presentaba datos de hemólisis con mal rendimiento transfusional, incremento en el porcentaje de reticulocitos y aumento de LDH. La

presencia de estomatocitos y esferocitos, como en nuestro caso, se ha descrito en la hemólisis por hipofosfatemia grave y estos son debidos a una sobrehidratación de los eritrocitos por un mal funcionamiento de la bomba de sodio/potasio (dependiente de ATP) de la membrana del eritrocito. La ausencia de esquistocitos y trombocitopenia descartaron la presencia de una microangiopatía trombótica, la inexistencia de degmácitos y excentrocitos, la hemólisis oxidativa y los test de Coombs directo e indirecto negativos, una hemólisis autoinmune.

Por ello, tras establecer el diagnóstico diferencial de hemólisis y descartar las causas de anemia aguda, el diagnóstico más probable de nuestro paciente es una hemólisis intravascular asociada a hipofosfatemia grave, con datos analíticos concordantes con dicho cuadro, cifras bajas de hemoglobina, incremento en el porcentaje de reticulocitos, aumento de LDH, test de Coombs directo negativo y datos indirectos de hemólisis en el frotis de sangre periférica. Cabe destacar que los valores de haptoglobina fueron normales. En caso de haptoglobina normal, cuando sería esperable encontrarla baja (como en nuestro caso clínico, con alta sospecha de hemólisis), unos niveles elevados de  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida revelarían un estado inflamatorio que ha normalizado «falsamente» la haptoglobina, como se observó en este caso. Otra situación en la que resulta de utilidad medir la  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida es cuando los niveles de haptoglobina son bajos sin hemólisis aparente; en esta situación, unos niveles bajos de  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida revelan un fallo de síntesis hepática que lo justificaría<sup>5</sup>.

El diagnóstico etiológico de la hipofosfatemia suele ser, a menudo, evidente a partir de la historia clínica. Sin embargo, si el diagnóstico no es aparente, entonces la medición de la excreción urinaria de fosfato puede realizarse a partir de la recolección de orina de 24 h o mediante el cálculo de la excreción fraccional de fosfato filtrado (FEPO4) de una muestra de orina aislada. Una excreción de fosfato en orina de 24 h inferior a 100 mg o una FEPO4 inferior al 5% indica una excreción renal adecuada de fosfato bajo, lo que sugiere que la hipofosfatemia es de causa extrarrenal. En cambio, una excreción de fosfato en orina de 24 h mayor o igual a 100 mg o una FEPO4 mayor o igual al 5% indica hipofosfatemia de causa renal<sup>6</sup>; en nuestro paciente no fue posible por ser un paciente oligoanúrico en HD.

Finalmente, el tratamiento de la hipofosfatemia se debe llevar a cabo, aunque no haya síntomas, dado que estos no suelen observarse si la concentración sérica de fosfato es superior a 2 mg/dl (0,64 mmol/l), pero se ha descrito que incluso la hipofosfatemia leve puede estar asociada a peor pronóstico. Síntomas graves con rhabdomiólisis y debilidad muscular generalmente no se observan hasta una concentración sérica de fosfato por debajo de 1 mg/dl (0,32 mmol/l). Según la bibliografía, en una hipofosfatemia grave<sup>2,7</sup>, el tratamiento debe ser aproximadamente de 30 a 40 mmol de fosfato cada 24 h, con controles periódicos cada 6 h de la concentración sérica de fosfato hasta alcanzar un fósforo de 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), para posteriormente pasar a aportes por vía oral hasta alcanzar concentraciones de 2 mg/dl.

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que la asociación entre hipofosfatemia grave y anemia hemolítica intravascular es infrecuente, pero se asocia a mayor morbimortalidad. La comprensión de la fisiología del fos-

fato, junto con un diagnóstico y tratamiento precoz de la hipofosfatemia, es esencial para mejorar el pronóstico del paciente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Larsson L, Rebel K, Sörbo B. Severe hypophosphatemia--a hospital survey. *Acta Med Scand.* 1983;214:221.
2. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005;118:1094-101.
3. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:1.
4. Jacob HS, Amsden T. Acute Hemolytic Anemia with Rigid Red Cells in Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 1971;285:1446-50.
5. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670.
6. Martínez-Fernández I, Saracho R. El fósforo y sus implicaciones clínicas. *Nefrología.* 2009;29:Sup Ext 5:41-50.
7. Adhikari S, Mamlouk O, Rondon-Berrios H, Workeneh BT. Hypophosphatemia in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2021;14:2304-15.