

Encefalopatía aguda por hipofosfatemia grave

Acute encephalopathy due to severe hypophosphatemia

Juan de Dios López-González-Gila ¹, Antonio Rosales-Castillo ², María del Pilar Aguilar-Jaldo ³, Carlos Alberto Mañero-Rodríguez ⁴

ABSTRACT

Hypophosphatemia is a rare ionic alteration that occurs mainly in hospitalized patients. It is estimated that up to 5 percent of them may have low serum phosphate concentrations (less than 2.5 mg / dL [0.80 mmol / L]). However, prevalences greater than 30 to 50 percent have been reported in alcoholic patients and/or patients with severe sepsis or trauma ^(1,2). When combined with phosphate depletion (that is, when it is not due solely to phosphate movement into cells), hypophosphatemia can cause a variety of signs and symptoms, primarily symptomatic when it is less than 1 mg / dL ⁽³⁾. The leading causes are divided into four points according to their production mechanism: internal redistribution, decreased intestinal absorption, increased urinary excretion, or elimination through renal replacement techniques ⁽⁴⁾. We present the case of a patient suffering from unspecific acute encephalopathic symptoms associated with severe hypophosphatemia with adequate evolution after its correction.

KEYWORDS: hypophosphatemia; acute encephalopathy; hospitalization; tubule; redistribution

RESUMEN

La hipofosfatemia es una alteración

iónica poco frecuente que ocurre principalmente en pacientes hospitalizados. Se estima que hasta el 5 por ciento de los mismos pueden tener concentraciones bajas de fosfato sérico (inferior a 2,5 mg/dL [0,80 mmol/L]), aunque se han informado prevalencias de más del 30 al 50 por ciento en pacientes alcohólicos y/o pacientes con sepsis grave o traumatismos ^(1,2). Cuando se combina con la depleción de fosfato (es decir, cuando no se debe únicamente al movimiento de fosfato hacia las células), la hipofosfatemia puede causar una variedad de signos y síntomas, siendo especialmente sintomática cuando es inferior a 1 mg/dL ⁽³⁾. Las principales causas se dividen en cuatro puntos según su mecanismo de producción: redistribución interna, disminución de la absorción intestinal, aumento de la excreción urinaria o eliminación mediante técnicas de reemplazo renal ⁽⁴⁾. Presentamos el caso de una paciente que sufre cuadro encefalopático agudo inespecífico asociado a hipofosfatemia grave con adecuada evolución tras corrección de la misma.

PALABRAS CLAVE: hipofosfatemia; encefalopatía aguda; hospitalización; túbulo; redistribución

Correspondencia:

Juan de Dios López-González-Gila
ORCID:
0000-0003-2789-3729
juande_008@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-11-2021
Corregido: 26-06-2023
Aceptado: 03-08-2023

1) Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

2) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

3) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

4) Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatemia o hipofosforemia se define como la concentración plasmática de fosfato inorgánico inferior al límite de referencia (2,5 mg/dL [0,80 mmol/L]). La hipofosfatemia moderada (1,5-2,4 mg/dL) es relativamente frecuente en pacientes hospitalizados, aproximadamente un 10% por cualquier etiología, destacando prevalencias de

más del 30 al 50 por ciento en pacientes alcohólicos y/o pacientes con sepsis grave o traumatismos ^(1,2). Respecto de la hipofosfatemia severa (inferior a 1 mg/dL [0,32 mmol/L]), es mucho menos frecuente pudiendo provocar alteraciones fisiológicas y síntomas clínicos ⁽³⁾. Existen cuatro mecanismos que conducen a la aparición de hipofosfatemia, explicados en la **Figura 1**.

Figura 1: Esquema resumido de los mecanismos fisiopatológicos de la hipofosfatemia ⁽⁵⁾

Redistribución interna
Aumento de la secreción de Insulina
Alcalosis Respiratoria Aguda
Síndrome del Hueso Hambriento
Disminución de la absorción intestinal
Ingesta inadecuada
Inhibición de la absorción de fosfatos (p ej: Antiácidos, quelantes de fosfato, niacina)
Esteatorrea y diarrea crónica
Deficiencia o resistencia a la vitamina D
Aumento de la excreción urinaria
Hiperparatiroidismo primario y secundario
Deficiencia o resistencia a la vitamina D
Raquitismo hipofosfatémico hereditario
Osteomalacia oncogénica
Síndrome de Fanconi
Otros: Acetazolamida, tenofovir, hierro intravenoso, agentes quimioterapéuticos
Eliminación mediante terapias de reemplazo renal

La hipofosfatemia prolongada produce una serie de efectos tanto renales como óseos por alteración del metabolismo mineral: hipercalciuria idiopática e incremento de la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol, conllevando a la aparición de raquitismo y osteomalacia debido a la disminución de la mineralización ósea ⁽⁶⁾.

En cuanto a los síntomas de la hipofosfatemia severa, se deben a la consecuencia del agotamiento del fosfato intracelular que, a su vez, produce una disminución de la ATP (adenosina trifosfato) afectando prácticamente a todos los sistemas y aparatos. A nivel del sistema nervioso central, se produce una encefalopatía con un amplio espectro de síntomas, que van desde irritabilidad leve y

parestias hasta manifestaciones más graves como delirio, convulsiones generalizadas y coma. Se ha descrito también la aparición de mielinólisis central y extrapontina ^(7,8).

También se ha observado afectación cardíaca con disminución de la contractilidad miocárdica, insuficiencia respiratoria por debilidad del diafragma, miopatía proximal, rabdomiólisis, disfagia e íleo. Por último, caben resaltar los efectos hematológicos que van desde una mayor predisposición a la hemólisis a la aparición de trombocitopenia.

Para la reposición de fosfato se sugiere el siguiente enfoque ⁽⁹⁾:

- En pacientes asintomáticos con un fosfato

sérico inferior a 2,0 mg/dL (0,64 mmol/L), administrar terapia de fosfato oral - 30 a 80 mmol/día en dosis divididas - dado que muchos de estos pacientes tienen miopatía y debilidad que no son clínicamente evidentes.

- En cambio, el tratamiento de los pacientes sintomáticos varía con la gravedad de la hipofosfatemia:

- Tratar con fosfato oral si el fosfato sérico es de 1,0 a 1,9 mg/dL (0,32 a 0,63 mmol/L)

- Tratar con fosfato intravenoso - a dosis de 0,25 a 0,50 mmol/kg durante 8 a 12 horas (hasta una dosis total máxima de 80 mmol) - si el fosfato sérico es menor de 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L), cambiándose a terapia oral cuando el fosfato sérico excede 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L)

- Detener la repleción de fosfato cuando el rango sérico es superior o igual a 2,0 m / dL (0,64 mmol/L) a menos que haya una indicación para terapia crónica como pérdida persistente de fosfato urinario.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer de 65 años con antecedentes personales destacables de hipertrofia de ventrículo izquierdo y mieloma múltiple IgA Kappa diagnosticado un año atrás, que precisó hasta tres líneas de tratamiento quimioterápico - inicialmente con bortezomib, lenalidomida y dexametasona; posteriormente ciclofosfamida, etopósido y cisplatino; y, en último lugar, en un ensayo clínico con daratumumab y pomalidomida - por mala respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad.

Ingresó por cuadro de malestar general y astenia, junto a disminución significativa del ritmo de diuresis. Se confirmó la existencia de insuficiencia renal aguda grave con cifras de 90 mg/dL de urea sérica y 3,11 mg/dL de creatinina sérica (con un filtrado glomerular de 15 mL/min/1,73m² calculado por CKD-EPI). En las primeras horas presentó mala evolución clínica, en situación de anasarca con oligoanuria. En la TC solicitada, se detectó extensa masa abdominal de aspecto infiltrativo que condicionó hidronefrosis grave bilateral por infiltración de ambos uréteres precisando derivación urinaria con nefrostomía bilateral.

Tras la corrección de la obstrucción de vía urinaria, presentó diuresis espontánea en ambas nefrostomías a ritmo medio de 80 mL/h las

primeras 6 horas, sin mejoría significativa del cuadro de anasarca, presentando un importante tercer espacio y persistiendo edemas en partes declives.

Se decidió forzar el ritmo de diuresis con diuréticos de asa, tiazídicos y acetazolamida ajustados a función renal, además de restricción de volumen hidroelectrolítico, con importante respuesta diurética y balance deplectivo.

Presentó a las 48h un cuadro súbito de desorientación y disminución de nivel de consciencia, llamando la atención en la exploración clínica un pensamiento delirante, tendencia al sueño y dudosa focalidad neurológica por dificultad para el habla y para la ejecución de órdenes. Constantes vitales y hemodinámica de la paciente en rango normal.

Se realizaron las correspondientes pruebas complementarias para el estudio de la encefalopatía aguda, destacando TC craneal normal, punción lumbar sin alteraciones relevantes y en la analítica básica una hipopotasemia en 3,2 mEq/L e hiponatremia en 132 mEq/L. En la gasometría venosa se observó una alcalemia mixta. La función renal seguía alterada, pero en importante mejoría respecto a los valores del ingreso. La radiografía de tórax mostró un patrón congestivo con leve pinzamiento de ambos senos costofrénicos y el electrocardiograma no mostró otros hallazgos relevantes.

Se instauró tratamiento médico para corregir las alteraciones electrolíticas detectadas, consiguiéndose progresivamente, sin mejoría del cuadro neurológico.

Visto lo cual, se decidió ampliar bioquímica en la analítica, destacando hipofosfatemia inferior a 1 mg/dL. Instauramos tratamiento intravenoso energético, a dosis de 120 mg/dL (38,75 mmol/L) durante 8 horas, sin apreciarse reacciones adversas medicamentosas y con recuperación progresiva de los valores de fosfato plasmático. Concominadamente al proceso, se corroboró mejoría del cuadro encefalopático hasta la resolución del mismo. Tras alcanzar un valor superior a 1,9 mg/dL, se continuó tratamiento con fosfato oral hasta alcanzar la corrección de los valores séricos.

DISCUSIÓN

Aun siendo una entidad infrecuente y, en general, poco estudiada, la hipofosfatemia

sintomática ocurre en un porcentaje no desdeñable de pacientes hospitalizados.

Para el diagnóstico de sospecha, hay que tener en cuenta las principales causas y mecanismos de producción de la misma, destacando en el caso que exponemos la existencia de redistribución interna del fósforo por situación de alcalemia, disminución de la absorción intestinal dado el contexto clínico de gravedad de la paciente, o el aumento de la excreción urinaria por el uso de diuréticos como la acetazolamida.

También las manifestaciones clínicas, aun resultando inespecíficas, nos deben orientar en el diagnóstico definitivo, como es el caso de la encefalopatía inespecífica sin otra causa aparente.

Si bien los síntomas evidentes de hipofosfatemia rara vez ocurren a menos que la concentración sérica de fosfato sea inferior a 2 mg/dL (0,64 mmol/L), algunos estudios sugieren que incluso una hipofosfatemia leve puede estar asociada con resultados clínicos desfavorables⁽¹⁰⁾. Los síntomas graves, como encefalopatía, debilidad muscular y/o rabdomiólisis, generalmente no se observan hasta que la concentración de fosfato sérico cae por debajo de 1 mg/dL (0,32 mmol/L)⁽³⁾. Por estas razones, la mayoría de los pacientes hipofosfatémicos no requerirán otra terapia que la dirigida a la causa subyacente

Resulta fundamental una corrección rápida, inicialmente en terapia intravenosa, a fin de evitar mayores complicaciones o irreversibilidad neurológica, que ocurre cuando se mantiene durante un mayor periodo de tiempo.

El caso presentado nos resulta de especial relevancia, ya que hay pocos casos reportados en la literatura de encefalopatía grave que pueda explicarse por una hipofosfatemia severa sin

otros déficits electrolíticos y/o corregidos, y tras descartarse patología estructural cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Larsson L, Rebel K, Sörbo B. Severe hypophosphatemia—a hospital survey. *Acta Med Scand* 1983; 214:221.
- 2) King AL, Sica DA, Miller G, Pierpaoli S. Severe hypophosphatemia in a general hospital population. *South Med J* 1987; 80:831.
- 3) Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118:1094.
- 4) Mays JA, Greene DN, Poon A, Merrill AE. Pseudohypophosphatemia associated with high-dose liposomal amphotericin B therapy. *Clin Biochem* 2017; 50:967.
- 5) Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014; 51:631–56.
- 6) Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res* 2012; 318:1040–8.
- 7) Turnbull J, Lumsden D, Siddiqui A, et al. Osmotic demyelination syndrome associated with hypophosphatemia: 2 cases and a review of literature. *Acta Paediatr* 2013; 102: e164.
- 8) Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12:61.
- 9) Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, et al. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 2004; 198:198.
- 10) Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, et al. Asociación de hipofosfatemia con falta de destete de la ventilación mecánica. *Ann Clin Lab Sci* 2010; 40: 144.