



CASUÍSTICAS / Case Reports

HIPOFOSFATEMIA SEVERA ASOCIADA A REGENERACIÓN TISULAR POSNECROSIS HEPÁTICA EN PACIENTE CON SIDA

Lorena R. Katzin, Mónica L. Drnovsek*, Paula Guido, María Laura Eugenio Russman, Lucas Gutnisky, Mónica A. Ercolano.

División Endocrinología, Hospital J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires.

Resumen

El fósforo es un componente vital de las membranas celulares, sistemas enzimáticos, ácidos nucleicos y nucleoproteínas. La mayor parte del fósforo intracelular forma parte de la molécula de ATP, necesaria para desarrollar diferentes procesos fisiológicos. El balance de fósforo depende del equilibrio entre la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio entre el compartimento intracelular y extracelular. En población VIH/SIDA la prevalencia de hipofosfatemia es del 7-26% y su origen puede ser multifactorial. Presentamos el primer caso de hipofosfatemia severa asociada a regeneración hepatocítica posnecrosis hepática en paciente con SIDA y depleción crónica de fósforo. El tratamiento intravenoso con fosfato posibilitó normalizar rápidamente el nivel de fósforo sérico así como sostener el proceso anabólico de recuperación tisular posnecrosis hepática. Debido a que la hipofosfatemia es un trastorno electrolítico

frecuente y multifactorial en esta población, subrayamos la importancia de la evaluación del metabolismo mineral en todo paciente con SIDA.

Palabras clave: hipofosfatemia, regeneración hepatocítica, SIDA.

Summary

SEVERE HYPOPHOSPHATEMIA ASSOCIATED TO TISSUE REGENERATION AFTER HEPATIC NECROSIS IN A PATIENT WITH AIDS

Phosphorus is an essential component of cell membranes, enzyme systems, nucleic acids and nucleoproteins. Most of the intracellular phosphorus is part of the ATP molecule, necessary to develop various physiological processes. Serum phosphorus depends on the balance between intestinal absorption, re-

* Dirección postal: Urquiza 609, CABA, Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: monica.drnovsek@gmail.com

nal excretion and the exchange between the intra and extracellular compartment. Hypophosphatemia prevalence in patients with HIV/AIDS is 7-26% and its causes are multiple. We report the first case of severe hypophosphatemia associated with hepatocyte regeneration after liver necrosis in a patient with AIDS and chronic depletion of phosphorus. Intravenous treatment allowed rapid normalization of serum phosphorus level and as well as sustaining the anabolic tissue recovery process post hepatic necrosis. Since hypophosphatemia is a common and multifactorial electrolyte disorder in this population, we emphasize the importance of evaluation of mineral metabolism in all patients with AIDS.

Key words: hypophosphatemia, hepatocyte regeneration, AIDS.

Introducción

El fósforo es un electrolito esencial para las células vivas debido a que es un componente vital de las membranas celulares, los sistemas enzimáticos, ácidos nucleicos y varias nucleoproteínas. La relación fósforo intracelular:extracelular es de 100:1. La mayor parte del fósforo intracelular existe como fosfato orgánico en forma de ATP, principal reservorio de energía necesaria para el desarrollo de diferentes procesos fisiológicos. También forma parte del 2,3 difosfoglicerato, que modula la liberación de O₂ desde la hemoglobina hacia los tejidos. Es por esto que la función celular óptima depende de niveles séricos adecuados de fósforo.^{1,2}

En la población VIH/SIDA la prevalencia de hipofosfatemia alcanza un 7-26% y su etiología es multifactorial.³ Es de destacar que en el estudio HOPS (*HIV Outpatient Study*) que incluyó más de 250 pacientes VIH no se observaron niveles de fosfato inferiores a 1,0 mg/dl.⁴ En los procesos de proliferación celular, como ocurre en leucemias, quemados y regeneración hepática, la hipofosfatemia se debe a la

redistribución desde el espacio extracelular al intracelular.¹

El objetivo del presente trabajo es la presentación de un caso de hipofosfatemia severa asociada a la recuperación de necrosis hepática en paciente con SIDA.

Caso clínico

Varón de 46 años portador de SIDA que ingresa en el servicio de Clínica Médica en marzo de 2011 por diarrea crónica (6 meses de evolución), desnutrición (pérdida de 30 kilos en 3 meses), fiebre, tos, expectoración y disnea clase funcional II.

Antecedentes personales: hepatitis B, SIDA diagnosticado en febrero de 2011 en contexto de estudios por astenia y diarrea crónica (CD4: 22 cel/mm³ y carga viral: 64 cp/ml, 1,8 log₁₀). No presentaba antecedentes de consumo de alcohol ni drogas.

Al examen físico se encontraba lúcido, desnutrido, deshidratado, estable hemodinámicamente; presión arterial: 100/60 mmHg, sin ortostatismo; frecuencia cardíaca: 96/min; frecuencia respiratoria: 20/min; IMC: 17 kg/m².

Exámenes complementarios: radiografía de tórax: infiltrado mixto bilateral, electrocardiograma y ecografía de abdomen normales. Serologías: VDRL: negativo; toxoplasmosis, Chagas, micosis (paracoccidiomicosis, coccidiomicosis, histoplasmosis), citomegalovirus, Epstein-Barr: negativos. Hemocultivos seriados y cultivos de orina, materia fecal, líquido cefalorraquídeo, lavado alveolobronquial: negativos. Parasitológico de materia fecal: negativo.

Laboratorio de ingreso (tabla): hematocrito: 24%, glóbulos blancos: 2430/mm³, plaquetas: 107.000/mm³, glucemia: 71mg/dl, albumina: 2,4 g/dl, función renal y hepatograma normales, cortisol 8 horas: 27 µg/dl, TSH: 6,7 µU/ml (normal: 0,5-4 µU/ml), T3: 83 ng/dl (normal: 85-175 ng/dl), T4: 8,3 µg/dl (normal: 5-11,5 µg/dl), anticuerpos antitiroperoxidasa: negativos, calcemia corregida por albumina: 8,4 mg/dl, fosforemia: 2,3 mg/dl, magnesio-



mia: 0,9 mg/dl, calciuria: 20 mg/24 horas, fosfaturia: 40 mg/24 horas, reabsorción tubular de fósforo (RTP): 97%, excreción urinaria de fosfato por tasa de filtrado glomerular (UPO4V/TFG): 0,06 mg%, PTH: 94,5 pg/ml, 25(OH)D: 4,2 ng/ml, FAL: 139 UI/l, sodio: 133 mmol/l, potasio: 4,3 mmol/l, EAB: compatible con trastorno mixto (alcalosis respiratoria + acidosis metabólica).

Se inicia tratamiento con hidratación y plan de alimentación oral con dieta astringente y aumento calórico progresivo hasta alcanzar 20 cal/kg/día. Reposición de fósforo oral 1 g/día, sulfato de magnesio intravenoso 25 mmol/día (6 g/día), carbonato de calcio 2 g/día y colecalciferol 100.000 UI/semana. Se le indicó tratamiento antirretroviral con zidovudina, lamivudina y efavirenz; fluconazol, trimetropina asociado a sulfametoxazol trisemanal y azitromicina. Se inició también antibioticoterapia para gérmenes comunes respiratorios: ampicilina, sulbactam y claritromicina.

Por persistencia de cuadro febril y mal estado general, sin recuperación de peso durante la primera semana de tratamiento, se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax que muestra infiltrado bilateral en vértices, por lo que se indica tratamiento en forma empírica con pirazinamida, rifampicina, isoniazida y etambutol.

Luego de 14 días de iniciado dicho tratamiento se detecta aumento de enzimas hepáticas. Con sospecha de hepatitis tóxica, se suspenden drogas antifímicas y antirretrovirales y se observó, a las 96 horas, un descenso de las transaminasas hepáticas. Coincidiendo con la normalización de la función hepática se constata hipofosfatemia severa de 0,2 mg/dl e hipomagnesemia de 1,0 mg/dl, por lo que se indicó tratamiento de reposición intravenosa con sulfato de magnesio 25 mmol/día y fosfato de potasio (5 mg/kg día en infusión de 6 horas) durante 6 días, hasta lograr niveles sostenidos de magnesio y fósforo sérico mayores de 1 mg/dl; por lo tanto, se continuó luego con reposición a través de vía oral. El paciente evolucionó favorablemente con nor-

malización de la función hepática y con franca mejoría y estabilización del metabolismo mineral luego de 39 días.

Discusión

Describimos el primer caso de hipofosfatemia severa posregeneración hepática en un paciente con SIDA.

El balance normal de fósforo depende del equilibrio entre la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio entre sus compartimentos intracelular y extracelular. En su regulación intervienen la PTH, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y el FGF23.^{1,3} Los niveles normales de fósforo sérico se encuentran entre 2,5 y 4,5 mg/dl. La hipofosfatemia se puede producir por tres mecanismos: disminución de la absorción intestinal, pérdida urinaria de fósforo, o por redistribución entre el espacio extracelular e intracelular.^{1,3} La hipofosfatemia puede ocurrir en presencia de fósforo corporal total bajo, normal o alto. En estos dos últimos casos se produciría por desplazamiento de fósforo del *pool* extracelular hacia el intracelular.^{1,3}

Las hipofosfatemias leves y moderadas que cursan con fósforo entre 2,0-2,2 mg/dl y 1,0-1,9 mg/dl, respectivamente, con frecuencia son asintomáticas o pueden cursar con mialgias y calambres. La hipofosfatemia severa, que presenta niveles de fósforo sérico por debajo de 1,0 mg/dl, compromete profundamente todos los sistemas orgánicos debido al descenso intracelular de ATP y 2,3 difosfoglicerato afectando directamente la función celular.^{1,5,6} En dicho caso, la hipofosfatemia puede ser sintomática, en especial si se produce en el contexto de depleción profunda de fósforo, es decir que no sería atribuible solamente al desplazamiento de fósforo al espacio intracelular.¹ En los casos más severos compromete la vida, pues puede desencadenar insuficiencia cardíaca por deterioro en la contractilidad del miocardio, miopatía proximal y diafragmática con insuficiencia respiratoria, rabdomiólisis, anemia hemolítica, encefalopatía metabólica y acidosis metabólica.^{1, 6, 7}

Tabla. Datos evolutivos de laboratorio en un paciente con hipofosfatemia posregeneración hepática.

	Basal	Necrosis hepática (día 21)	Recuperación (día 25)	Alta
IMC (kg/m ²)	17			21
Hematocrito (%) / Glóbulos blancos (mm ³)	24/2430	44/12300	27/11600	31/7390
Creatinina (mg/dl; VN: 0,7-1,2)	0,9	1,7	0,5	0,6
Alb (gr/l)	2,4	2		2,8
Ca corregido por Alb (mg/dl; VN: 8,4-10,2)	8,4	10,3	8,6	8,2
Ps (mg/dl; VN: 2,7-4,5)	2,3	3,8	0,25	3,8
Mg (mg/dl; VN 1,6-2,6)	0,9	1,6	1,0	1,5
Cau (mg/24 hs; VN: 100-300)	20		13	
Pu (mg/24hs ; VN: 740-1570)	40		0	
RTP (%; VN: 80-90%)	97		100	
UPO4V/TFG (mg%; VN:0,18-0,78)	0,06		0	
PTH (pg/ml; VN: 10-69)	94			
25(OH)D (ng/ml; VN: >30 ng/ml)	4,2			
TGO (UI/l; VN: <38)	39	629	44	28
TGP (UI/l; VN: <41)	30	306	86	17
Bilirrubina total (mg/dl; VN:<1)	0,26	1,15	0,4	0,4
Bilirrubina directa (mg/dl; VN:<0,25)		1,04		
FAL total (UI/l; VN: hasta 300)	139	372	166	179
Na+/K+ (mmol/l; VN:135-145/3.5-5.5)	133/4,7	126/6,4	128/3,6	138/3,7

IMC: Índice de masa corporal VN: valor normal; Alb: albúmina; Ca: calcemia; Ps: fosforemia; Mg: magnesemia; Cau: calciuria; Pu: fosfaturia; RTP: reabsorción tubular de fósforo; UPO4V/TFG: excreción urinaria de fósforo por tasa de filtrado glomerular. FAL: Fosfatasa alcalina.

La incidencia de hipofosfatemia moderada en pacientes hospitalizados es del 2,8%, pero resulta mucho más elevada en la población de pacientes de unidades de terapia intensiva: se encuentra hasta en un 80%, mientras que los valores menores de 1 mg/dl son poco frecuentes.^{1,3,5,8}

Con la introducción de las drogas anti-retrovirales altamente activas, si bien hubo disminución de las alteraciones hidroelectrolíticas relacionadas con procesos infecciosos oportunistas como es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, aumentaron las alteraciones en los niveles séricos de fósforo, entre otras.⁹ En la población

VIH/SIDA la prevalencia de hipofosfatemia ha sido estimada entre 7 y 26%.^{3,10} y su origen es multifactorial. Está asociada a diarreas crónicas, uso de antiácidos, déficit de vitamina D y aumento de la pérdida urinaria del electrolito.^{3,9}

El uso de análogos de nucleótidos como cidofovir, adefovir y tenofovir se asocia a toxicidad del túbulo renal capaz de inducir pérdida renal de fósforo.^{3,4,10,11} En la hipofosfatemia asociada a tratamiento antirretroviral no se han referido valores inferiores a 2 mg/dl y además cursa con escasa clínica. Este mecanismo no parecería intervenir en el caso de nuestro paciente, ya que las



drogas que se utilizaron no se relacionan con hipofosfatemia y el laboratorio no fue compatible con tubulopatía.

La diarrea crónica que presentaba el paciente ocasionó malabsorción de fósforo, calcio, vitamina D y desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, favoreciendo el estado de depleción crónica de fósforo. El déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario son hallazgos comunes en pacientes con VIH,^{3,12-16} y además se ha reportado una correlación inversa con el grado de inmunodeficiencia.^{9,13}

La terapia de realimentación favorece el desarrollo de procesos anabólicos propios del síndrome de realimentación que generan redistribución del fósforo corporal total por desplazamiento del electrolito desde el espacio extracelular al intracelular.^{6,17-19} En nuestro paciente, durante el proceso de alimentación oral, el nivel de fósforo sérico se mantuvo estable en valores entre 3 y 3,8 mg/dl en virtud del tratamiento concomitante con dosis farmacológicas de colecalciferol y sales de fosfato.

En el contexto de este paciente con depleción crónica de fósforo, el cuadro de regeneración poshepatitis tóxica desencadenó una hipofosfatemia que llevó el nivel sérico de fósforo a valores por debajo de 1 mg/dl.

Saito y col. han descrito un cuadro de hipofosfatemia grave posterior al daño hepático agudo en dos pacientes con desnutrición severa. En ambos casos no hubo cambios en el estado nutricional antes de desencadenarse la hepatopatía, y la hipofosfatemia fue seguida de un descenso rápido de las enzimas hepáticas. Los autores atribuyeron la hipofosfatemia al proceso de regeneración hepatocítica.¹⁸ Varios informes relacionados con hepatitis fulminante proponen que la hipofosfatemia asociada a daño hepático se produce por desplazamiento de fósforo hacia el tejido hepático para generar el ATP intracelular necesario en el proceso de regeneración tisular. Pomposelli y col. describieron hipofosfatemia marcada en

donantes de hígado sometidos a hepatectomía parcial, atribuyéndola al proceso regenerativo poshepatectomía.²⁰ Salem y col. refirieron hipofosfatemia asociada a hiperfosfatemia, con niveles medios de excreción fraccional de fósforo de 45%, en pacientes sometidos a resección hepática por patología tumoral.²¹ En nuestro paciente, los niveles más bajos de fósforo sérico coincidieron con fosfatemia "cero", lo que sugiere que la hipofosfatemia fue consecuencia del aumento de la demanda de fósforo propia del proceso de regeneración hepática. Más aún, algunos autores postulan que la hipofosfatemia podría predecir la capacidad de recuperación hepática.^{18,22}

El tratamiento de la hipofosfatemia depende de su magnitud y de la presencia de síntomas. La hipofosfatemia moderada puede tratarse con suplementos de fósforo por vía oral entre 2,5 y 3,5 g por día fraccionados en dos o tres veces. El tratamiento de la hipofosfatemia severa debe realizarse por vía intravenosa debiendo tener presente las complicaciones de esta, como la hipocalcemia, la hipomagnesemia, la hiperfosfatemia y la hipotensión. La dosis inicial requerida de fosfato puede oscilar entre 2,5 y 19,8 mg/kg. Se sugiere aportar 2-5 mg/kg de fosfato inorgánico disuelto en solución salina 0,45% durante una infusión de 6-12 horas.^{1,3,5,7,8}

Conclusión

La hipofosfatemia es un trastorno electrolítico frecuente y de origen multifactorial en la población VIH/SIDA. Durante el tiempo de estadía hospitalaria, la presencia de factores agravantes de este trastorno aumenta la incidencia de hipofosfatemia, motivo por el cual una determinación aislada de este electrolito podría subestimar dicho desorden. Consideramos de importancia la evaluación del metabolismo mineral y del nivel de vitamina D en todo paciente con SIDA.

El fósforo, como parte de la molécula de ATP, es esencial en los procesos proliferativos y de regeneración tisular. En nuestro paciente,

la hipofosfatemia se asoció con la recuperación del daño hepático y la adecuada reposición con fosfato intravenoso posibilitó sostener el proceso anabólico posnecrosis hepática. Sería importante considerar la evaluación de dicho electrolito durante la evolución de este proceso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: agosto 2013.
Aceptado: septiembre 2013)

Referencias

1. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118:1094-101.
2. Stoff JS. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia. *Am J Med* 1982; 72:489-95.
3. Bagnis CI, Karie S, Deray G, Essig M. Hypophosphatemia: an easy strategy for diagnosis and treatment in HIV patients. *Antivir Ther* 2009; 14:481-8.
4. Buchacz K, Brooks JT, Tong T, et al. (HIV Out-patient Study –HOPS- Investigators). Evaluation of hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; 7:451-6.
5. Charron T, Bernard F, Skrobik Y, Simoneau N, Gagnon N, Leblanc M. Intravenous phosphate in the intensive care unit: More aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med* 2003; 29:1273-8.
6. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:1-8.
7. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 23:395-400.
8. Lee JW. Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically ill Patients. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8:72-81.
9. Isnard Bagnis C, Du Montcel ST, Fonfrede M, et al. Changing Electrolyte and Acido-Basic Profile in HIV-Infected Patients in the HAART Era. *Nephron Physiol* 2006;103:131-8.
10. Badiou S, De Boever JT, Terrier N, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular reabsorption in HIV positive adults? *J Infect* 2006; 52:335-8.
11. Avihingsanon A, Praditpornsilpa K, Avihingsanon Y, et al. Association of fibroblast growth factor 23 and hypophosphatemia in well-suppressed HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. *Journal of the International AIDS Society* 2012; 15 (Suppl 4):18311.
12. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010; 24:1127-34.
13. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Muller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3832-8.
14. Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS* 2012; 26:253-62.
15. Cervero M, Agud JL, García-Lacalle C, et al.



- Prevalence of vitamin D deficiency and its related risk factor in a Spanish cohort of adult HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28:963-71.
16. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2222-30.
 17. Liamis G, Millionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM* 2010; 103:449-59.
 18. Saito T, Tojo K, Miyashita Y, Tominaga M, Masai A, Tajima N. Acute Liver Damage and Subsequent Hypophosphatemia in Malnourished Patients: Case Reports and Review of Literature. *Int J Eat Disord* 2008; 41:188-92.
 19. Marinella MA. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev* 2003; 61:320-3.
 20. Pomposelli JJ, Pomfret EA, Burns DL, et al. Life-threatening hypophosphatemia after right hepatic lobectomy for live donor adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:637-42.
 21. Salem RR, Tray K. Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia. *Ann Surg* 2005; 241:343-8.
 22. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Int J Eat Disord* 2008; 41:188-92.

AGRADECIMIENTO

EL COMITE EDITORIAL DE ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGIA
AGRADECE EL SUBSIDIO OTORGADO EN FORMA DESINTERESADA POR **TECPETROL S.A.**
PARA LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO.