

## ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL FÓSFORO

*Dra. Ángela María Benjumea Salgado.  
Especialista en Medicina Interna y Geriátrica.  
Docente Universidad de Caldas  
2020*

*Dra. Cindy Paola Parra Santacruz.  
Residente Medicina interna y Geriátrica  
Universidad de Caldas  
2020*

### FÓSFORO

El fosfato representa cerca de 0,6% del peso corporal al nacer y alrededor del 1% del peso corporal en el adulto, donde el 85% del fosfato se encuentra en el esqueleto, dientes, y líquido intracelular. Menos del 1% se encuentra en líquido extracelular incluyendo el plasma, en forma de fosfato monosódico, fosfato disódico y ésteres fosforicos y fosfato libre intracelular en una concentración aproximada de (4,3mg/dl). En promedio, un adulto en la dieta, consume 800 a 1200 mg de fosfato por día. En el plasma, el fosfato existe en forma inorgánica (Pi) y orgánica, principalmente como fosfolípidos ésteres de fosfato. En el adulto la concentración total de fosfato en plasma se encuentra entre 2,8 a 4,5 mg/dL (0,80–1,44 mmol/L), 10-15% está unido a proteínas y el resto es filtrado en el glomérulo y forma uniones con sodio, calcio y magnesio. En el adulto el balance de Pi es cero, la absorción intestinal de Pi es igual a la Pi excretada por el riñón y en los niños en crecimiento la cantidad neta de Pi excretada es menor a la cantidad reabsorbida en el intestino delgado, lo que resulta en un balance positivo de Pi, el balance negativo de Pi en niños resulta en raquitismo, y en el adulto en osteomalacia. Del fosfato aportado en la dieta (1200 mgs) alrededor de 60-80% es absorbido en el intestino delgado la mayoría por difusión pasiva paracelular, y el resto por el cotransportador sodio- fosfato tipo II (NaPiIIb), mecanismo sensible a la vitamina D activa (calcitriol), para luego ser filtrado por los riñones, donde es reabsorbido o excretado dependiendo de los requerimientos del organismo. El túbulo contorneado proximal reabsorbe el 80% del fosforo filtrado, y el resto en los segmentos tubulares distales. La reabsorción renal de fosfato se incrementa progresivamente a medida que se incrementa la carga filtrada hasta que la tasa máxima de reabsorción de Pi es alcanzada y esto varía de persona a persona dependiendo de factores como la TFG (tasa de filtración glomerular), translocación a través de la célula, y eflujo en la membrana basolateral. El transporte de Pi a través de las células tubulares renales depende de la recaptación en el borde en cepillo de la membrana apical medial, proceso mediado por el cotransportador de sodio dependiente de Pi, del cual hay tres clases: *tipo I* expresado en el borde en cepillo del túbulo proximal, regula el transporte de Pi y otros iones como el cloruro y al mismo tiempo exporta aniones y urato, y es dependiente de la bomba sodio/ potasio ATPasa en la membrana basolateral; el *tipo II*: incluye 3 isoformas tipo IIa, IIc que son expresadas exclusivamente en el borde en cepillo de la membrana de los túbulos proximales y la tipo IIb se expresa en varios tejidos como el pulmón e intestino delgado, y el cotransportador *tipo III* que es un receptor retroviral de superficie celular ubicado en todos los segmentos de la nefrona en la membrana basolateral y que media el balance celular de Pi.

## **Regulación de la homeostasis de fosfato**

### *Transportadores de fosfato*

El consumo dietario y 2 hormonas: paratohormona (PTH) y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) juegan un rol importante en la regulación y balance del fosfato. Una dieta baja en fosfato reduce dramáticamente la excreción urinaria de fosfato.

### *Paratohormona*

Es la principal hormona fosfatúrica. Regula la homeostasis de fosfato al promover la rápida internalización de NaPiIIa y su subsecuente degradación lisosomal, la PTH se une a los receptores PTH/PTHrP en la membrana basolateral, para incrementar la señalización de cAMP y activar las proteína kinasa A (PKA) o C (PKC) las cuales activan la vía de señalización (ERK/MAPK) que induce la internalización de la NaPiIIa, algunas proteínas accesorias median también su endocitosis. Mutaciones en estos receptores en humanos se manifiestan con hipofosfatemia y riñón perdedor de fosfato.

### *FGF 23*

Consiste en 251 residuos de aminoácidos, incluido el péptido de señal. El FGF23 se expresa en bajos niveles en otros tejidos como corazón, hígado, timo y cerebro, es expresado predominantemente en hueso, específicamente en los osteocitos. Altos niveles de FGF23 disminuye los niveles séricos de fosfato e incrementa la excreción urinaria que resulta en hipofosfatemia.

### *Vitamina D*

La restricción dietaria de Pi incrementa los niveles séricos de 1,25 OH<sub>2</sub> D que estimula la expresión del cotransportador de fosfato tipo IIa, y aumenta la absorción tubular de fósforo.

## **HIPOFOSFATEMIA**

### *Definición*

Se define como los niveles séricos de fosfato menores de 2,5 mg/dL (0,80 mmol/L) y se clasifica en leve (2,0–2,5 mg/dL o 0,64–0,80 mmol/L), moderado 1,0–2,0 mg/dL o 0,32–0,64 mmol/L), o severo (menor a 1,0 mg/dL o 0,32 mmol/L). La hipofosfatemia es común en pacientes hospitalizados, y su prevalencia es del 3% en los pacientes hospitalizados por enfermedad general, 10% de pacientes alcohólicos hospitalizados, y del 70% en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo quienes están en terapia de nutrición parenteral total.

### *Manifestaciones Clínicas*

Los síntomas son inespecíficos y depende de la causa, duración y severidad. Las manifestaciones clínicas consisten en fatiga y debilidad, los pacientes con hipofosfatemia moderada a severa, aguda o crónica son quienes presentan los síntomas con mayor frecuencia. Los síntomas de

hipofosfatemia severa consisten en irritabilidad, confusión, coma, dificultad respiratoria, debilidad, parestesias, crisis epilépticas, rabdomiólisis, cardiomiopatía y falla cardiaca aguda, hemólisis, trombocitopenia, sangrados, alteración de recuento de células blancas, disminución de la a tasa de filtración glomerular, alteración tubular renal, resistencia a insulina; crónicamente se puede presentar osteomalacia y raquitismo.

### *Etiología*

#### *Desplazamiento del fósforo del espacio extracelular al intracelular (Redistribucion transcelular)*

Puede observarse desplazamiento del fósforo del espacio extracelular al intracelular en las siguientes situaciones:

- Alcalosis respiratoria: puede producir hipofosfatemia grave. El incremento de pH intracelular estimula la glucólisis, que induce un aumento de la producción de compuestos fosforilados, que originan mayor incorporación de fósforo a la célula.
- Infusiones de Insulina-glucosa: la insulina produce desplazamiento de fósforo al interior de la célula.
- Hiperalimentación del enfermo malnutrido y crecimiento celular rápido: son dos situaciones en las que los requerimientos de fósforo intracelular aumentan y puede producirse hipofosfatemia.
- Aumento de la mineralización ósea: después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo y aumento la incorporación de fósforo al hueso (síndrome del hueso hambriento).
- Catecolaminas: estimulan el paso de fósforo a la célula.

#### *Diminución del aporte*

La ingesta inadecuada de fosfato es una causa poco común de hipofosfatemia, la pobre ingesta dietaria de fosfato se observa en pacientes con malnutrición proteico calórica y alcoholismo crónico. La hipofosfatemia debida únicamente a una disminución de la ingesta de fósforo es infrecuente. La malabsorción intestinal con pobre ingesta son factores que se combinan para generar hipofosfatemia, también cabe mencionar el síndrome de realimentación donde las necesidades de fosfato son mayores y al ingerirlo se reabsorbe generando hipofosfatemia.

#### *Disminución de la absorción intestinal de fósforo*

Se puede observar en casos de deficiencia de vitamina D, malabsorción intestinal, esteatorrea, vómitos y por el uso de grandes cantidades de antiácidos fijadores de fosfato.. En el raquitismo hipofosfatémico dependiente de vitamina D (tipos I y II, con defecto en la producción de calcitriol y defecto del receptor de vitamina D, respectivamente), la hipofosfatemia es secundaria al la defectuosa acción tisular de la vitamina D y al aumento de la fosfaturia.

#### *Aumento de pérdidas renales de fósforo*

Puede apreciarse un aumento de las pérdidas renales de fósforo en las siguientes situaciones:

- Hiperparatiroidismo: la PTH aumenta la fracción de excreción de fósforo.
- Alteraciones en la función tubular: la hipofosfatemia se produce por defecto de la resorción tubular de fósforo, lo se puede dar en las siguientes afecciones: síndrome de Fanconi; raquitismo hipofosfatémico ligado a X (XHR), caracterizado por mutacion en el gen PHEX, el cual codifica la síntesis defectuosa de la endopeptidasa que degrada el FGF

23, raquitismo hipofosfatémico Autosómico dominante (ADHR) por mutación en el gen del FGF 23, dándose lugar a un FGF 23 resistente a su proteasa; raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (ARHR), en los que también hay niveles inadecuadamente altos de FGF23, por alteraciones en genes relacionados con el metabolismo óseo, los cuales de alguna manera dan lugar a los cambios en el FGF.

- Hipofosfatemia oncogénica: puede observarse en enfermos con tumores de origen mesenquimatoso; se produce un aumento de la fracción de excreción de fósforo y existe un defecto de la síntesis de calcitriol. Esto está causado por el aumento de la hormona fosfatúrica FGF-23, también llamada fosfatona. El FGF-23 se produce en el hueso (osteocitos) y está elevado por un defecto en su escisión (*cleavage*). (Ver tabla n. 1.)

<b>Enfoque etiológico de hipofosfatemia</b>	
Disminución de la absorción intestinal	Abuso de antiácidos, malabsorción, diarrea crónica, deficiencia de vitamina D, devastamiento nutricional, anorexia, alcoholismo.
Incremento en la excreción urinaria	Hiperparatiroidismo primario, post trasplante renal, expansión de volúmenes extracelular, glucosuria (posterior a tratamiento de cetoacidosis diabética), diuresis post obstructiva o en el periodo de resolución de necrosis tubular aguda, uso de acetazolamida, síndrome de Fanconi, osteomalacia oncogénica, raquitismo dependiente de vitamina D.
Redistribución	Alcalosis respiratoria, abstinencia a alcohol, quemadura severa, nutrición parenteral total, síndrome de realimentación cuando no se aporta el fósforo necesario, crisis blástica en leucemia.

Tabla n. 1 Enfoque etiológico de hipofosfatemia

#### *Diagnostico*

Se hace con base en dos exámenes: determinación de fósforo en orina de 24 horas o fracción de excreción urinaria de fósforo. Valores mayores a 100 mgs, o FeFosfato mayor del 5% están a favor de aumento en las pérdidas urinarias. Si hay presencia de fosfaturia y niveles séricos de calcio elevados, el hiperparatiroidismo se debe considerar. En cambio si el calcio sérico está bajo hay que sospechar alteraciones en la vitamina D. Si hay presencia de glucosuria y acidosis tubular renal, el diagnóstico de síndrome de Fanconi es muy probable.

#### *Tratamiento*

Hay tres consideraciones especiales en el manejo de la hipofosfatemia: 1. Hacer un análisis adecuado de la severidad de los síntomas para definir tratamiento y no sobretratar una hipofosfatemia por redistribución, 2. Evitar la calcificación metastásica debido a un alto producto calcio – fósforo (Ca x P) y 3. Tratar la hipofostemia severa sintomática con terapia intravenosa.

La hipofosfatemia asintomática se debe tratar con agentes orales como se describe en la tabla n. 2, tener presente las complicaciones del tratamiento con fósforo oral como diarrea, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperpotasemia. Se debe hacer un seguimiento del estado ácido base, función renal, y electrolitos sericos como calcio, fosforo y magnesio.

<b>Tratamiento de hipofosfatemia</b>	
Meta de tratamiento	Reponer 1,000 a 2000 mg (32 a 64 mMol)/día de fosforo elemental para reponer reservas corporales. La dosis total calculada para 24 horas se da en 3 tomas cada 8 horas
Oral	Leche descremada (1,000 mg/0,25L), leche entera (850 mg/0,25L), capsulas de fosfato basco por 250 mg/capsula, dosis máxima 3 capsulas cada 6 horas), fosfato basico solución con 128 a 220 mg/mL.
Intravenosa	Fosfato de potasio (3 mmol/mL de fosfato, 4.4 mEq/mL de K+), fosfato de sodio (3 mmol/mL de fosfato, 4.0 mEq/mL of Na+). Dosis: 0,08 a 0,24 mmol/kg de peso para aplicar en 8 a 12 horas.
En hiperalimentación	Para evitar síndrome de realimentación, el Ensure contiene 450 mg de fosforo por cada 1,000 kcal infundidas.

**Tabla n. 2** Tratamiento de hipofosfatemia

## **HIPERFOSFATEMIA**

La hiperfosfatemia se define como un fosforo sérico >4,6 mg/dL en adultos. Sin embargo el metodo utilizado para su determinacion en algunos reactivos informan rangos de normalidad del fosforo serico cercanos a 5 mg/dl, lo que lleva a sugerir valores mayores de 5,5 mg/dl para definir hiperfosfatemia, y en grupos especiales de pacientes como los que sufren de enfermedad renal cronica dan mas importancia a la tendencia longitudinal de mediciones seriadas del fosforo que a un valor absoluto.

### *Manifestaciones Clínicas*

La mayoría de los efectos clínicos de hiperfosfatemia están relacionados con cambios secundarios al metabolismo del calcio. La hiperfosfatemia se acompaña de hipocalcemia por varios mecanismos: disminución en la síntesis y producción de 1,25 dihidroxicolecalciferol (vitamina D activa o calcitriol), precipitación tisular de calcio, y disminución en la absorción intestinal de calcio. ver fig n. 1.

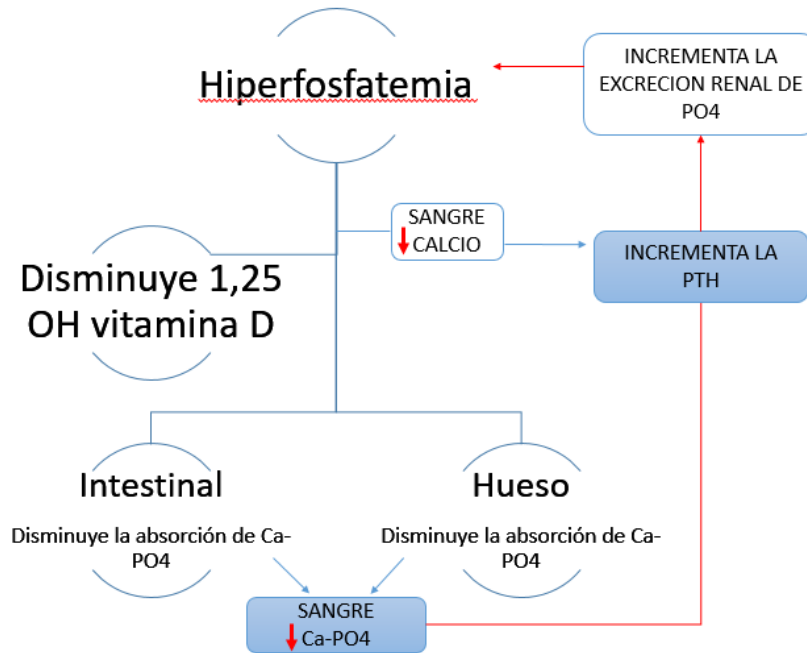


Figura n. 1. Cambios fisiopatológicos que se presentan en el desarrollo de hiperfosfatemia.

Por lo general es asintomática, la forma aguda se puede acompañar de hipocalcemia debido a la precipitación de complejos de fosfato de calcio insolubles, con manifestaciones clínicas de hipocalcemia. La hiperfosfatemia crónica en enfermedad renal crónica (ERC) e Insuficiencia renal aguda (IRA) estimula directamente los osteocitos, osteoblastos, odontoblastos y células de señalización del músculo liso vascular que resultan en la transcripción de RUNX2 y osterix, responsables de la formación de placas ateroscleróticas en la neo íntima de músculo liso vascular (calcificación vascular) y de las válvulas cardíacas. La hiperfosfatemia también estimula a liberación de FGF 23 por los osteocitos, generando este último fosfatúria y disminución de la actividad de la 1 alfa hidroxilasa, reduciéndose los niveles séricos de 1,25 hidroxivitamina D. La mortalidad cardiovascular es extremadamente alta en pacientes con ERC e hiperfosfatemia por las calcificaciones vasculares que desencadenan.

La calcificación ectópica es otros de los síntomas más importantes de la hiperfosfatemia, se observa en pacientes con ERC, hiperparatiroidismo y calcinosis tumoral y aparece cuando el producto calcio x fosforo excede 70, donde la probabilidad de precipitación del calcio es mucho mayor, y explican la necrosis y gangrena de las extremidades.

### *Etiología*

#### *Pseudohiperfosfatemia*

La hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia e hiperglobulinemia, así como la hemólisis, y contaminación de la muestra con soluciones salinas con fosfato y heparina interfieren con la medición del fósforo y pueden medirse valores falsamente elevados.

#### *Aumento de la carga exógena de fósforo*

- Aumento de absorción intestinal de fósforo: por intoxicación por vitamina D, consumo de gran cantidad de leche rica en fósforo o enemas que lo contienen.
- Infusión parenteral de soluciones que contienen fósforo.

*Aumento de la carga endógena de fósforo*

Se produce por liberación del fósforo intracelular tras la destrucción celular, que puede deberse a necrosis tisular, ejercicio intenso, hemólisis aguda, síndrome de lisis tumoral, hipertermia maligna, rhabdomiólisis (hiperfosfatemia que acompaña a la hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia e insuficiencia renal, que causa retención de potasio y agrava la hiperfosfatemia).

*Disminución de la excreción renal de fósforo*

- Disminución de la filtración de fósforo: la hiperfosfatemia empieza a observarse cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 25 ml/min (enfermedad renal crónica en estadio 4); en la insuficiencia renal más leve, el fósforo sérico no aumenta porque existe aumento en la fracción de excreción de fósforo compensando la disminución del filtrado glomerular de fósforo. El aumento del FGF-23 puede ser clave para generar fosfaturia y controlar los niveles de fósforo en la insuficiencia renal.
- Aumento de la reabsorción tubular de fósforo:
  - Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo.
  - La elevación de las hormonas del crecimiento y tiroidea aumentan la resorción tubular de fósforo, y pueden ocasionar hiperfosfatemia.
  - La calcinosis tumoral y la hiperostosis son dos enfermedades poco frecuentes en las que se ha descrito hiperfosfatemia debida al aumento de la resorción tubular de fósforo.
  - Los bifosfonatos en altas dosis aumentan la resorción tubular de fósforo y producen hiperfosfatemia.

Ver la tabla n.3.

<b>Causas de Hiperfosfatemia</b>
Disminución en la excreción renal de fosfato <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad renal crónica y aguda</li> <li>- Hipoparatiroidismo</li> <li>- Pseudohipoparatiroidismo, tipo I y tipo II</li> <li>- Intoxicación por vitamina D</li> <li>- Acromegalia (Aumento de la hormona del crecimiento)</li> <li>- hipertiroidismo</li> <li>- Calcinosis tumoral</li> <li>- Administración de bifosfonatos</li> </ul>
Incremento en la entrada de fosforo en el espacio extracelular <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad neoplásica: leucemia, linfoma, síndrome de lisis tumoral</li> <li>- Incremento en el catabolismo (hipertermia maligna, rhabdomiólisis)</li> <li>- Acidosis respiratoria, acidosis láctica, cetoacidosis</li> </ul>
Incremento en la ingesta y en la reabsorción intestinal de fosforo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración de fármacos que contengan vitamina D y sus metabolitos</li> <li>- Ingestión o administración de sales de fosfato oral o rectal (enemas de fosfato)</li> </ul>
Miscelánea <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperosteosis cortical</li> <li>- Hiperfosfatemia intermitente</li> <li>- Artefactos o pseudohiperfosfatemia</li> </ul>

**Tabla n.3** Causas de Hiperfosfatemia

### Tratamiento

El abordaje terapéutico de la hiperfosfatemia incluye la reducción del consumo de fósforo y el uso de fijadores de fósforo para minimizar la absorción intestinal. La repleción de volumen con solución salina normal mejora la excreción renal de fosfatos, y la adición de dextrosa e insulina favorece la movilización hacia espacio intracelular. La terapia de reemplazo renal puede ser necesaria.

El tratamiento de la hiperfosfatemia que se relaciona con la ERC es reducir la absorción de fosfato por el tubo digestivo. Esto se logra mediante la administración de calcio oral. El calcio forma complejos con el fosfato en el tubo digestivo, lo que reduce la disponibilidad de fosfato absorbible, ver tabla n. 4. El problema con las sales de calcio es que aumentan las calcificaciones de los tejidos blandos, lo cual estimula a la evaluación de otros quelantes o captadores de fósforo intestinal, entre los cuales tenemos carbonato de lantano, clorhidrato de sevelamer y carbonato de sevelamer. El último tiene la ventaja de poderse usar en pacientes con ERC sin diálisis, puesto que no da lugar a acidosis metabólica.

En general, niveles leves de hiperfosfatemia pueden ser tolerados, sobre todo si el calcio sérico es normal o levemente alto. En hiperfosfatemias agudas la expansión del volumen extracelular en pacientes con función renal conservada incrementa la filtración renal de fosfatos, y disminuye la reabsorción tubular distal de sodio y agua y por tanto de fósforo, con lo cual la excreción renal total de fósforo se aumenta marcadamente. Se debe vigilar el calcio plasmático por el riesgo de inducir hipocalcemia. En pacientes con hiperfosfatemia severa y alteración en la función renal la hemodiálisis es útil para remover grandes cantidades de fósforo del espacio extracelular.

Tratamiento de hiperfosfatemia	
Indicaciones	Toda hiperfosfatemia debe tratarse
<b>Hiperfosfatemia aguda</b>	Solución salina normal o Isotónica para forzar diuresis. Se requiere de 3 a 6 litros por día, se debe vigilar el calcio plasmático por el riesgo de hipocalcemia. Alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio en pacientes con acidosis metabólica, hasta alcanzar un PH urinario menor de 7,0 puede ayudar a la fosfaturia. Una infusión de Dextrosa+insulina regular semejante a la que se utiliza para el tratamiento de la hipercaliemia puede ayudar a desviar el fósforo al intracelular Otra opción es la hemodiálisis en pacientes con alteración en la función renal
<b>Hiperfosfatemia crónica</b>	Restricción dietaria a 800mg/día Fijadores o captadores de fosfato: Carbonato de calcio, 500 mg de calcio elemental con cada comida. Acetato de calcio, 667 mg (169 calcio elemental) con cada comida Clorhidrato o carbonato de Sevelamer 800 mg con cada comida La elección del fijador depende de los niveles séricos de calcio, tolerabilidad del agente y estadio de la ERC  Para la hiperfosfatemia severa, la administración corta (idealmente menor de 4 semanas) de hidróxido de aluminio con cada comida es necesario.

Tabla n. 4. Tratamiento para hiperfosfatemia



## **Bibliografía Recomendada**

1. NEPHROLOGY SECRETS, THIRD EDITION / [edited by] Edgar V. Lerma, Allen R. Nissenson. ISBN: 978-1-4160-3362-2 Copyright © 2012 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc. All rights reserved.
2. Fundamentals of Renal Pathology Second Edition. Author: Agnes B. Fogo, Co-Authors: Arthur H. Cohen, Robert B. Colvin, J. Charles Jennette, Charles E. Alpers. ISBN 978-3-642-39080-7 (eBook) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
3. Critical care nephology, Bruce A Molitoris. ISBN 1 901346 66 8, © 2005 Remedica.
4. Schrier's diseases of the kidney. – 9th ed. / edited by Thomas M. Coffman. 2013
5. Christov M, Jüppner H, Phosphate Homeostasis Disorders, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism (2018), doi: 10.1016/j.beem.2018.06.004.
6. nefrología al día, capítulo 11. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. Mariano Rodríguez Portillo.
7. Comprehensive Clinical Nephrology. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Sixth edition, 2019. ISBN: 978-0-323-47909-7.
8. Manejo agudo de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base. 2ª Edición. 2016. ISBN: 978-84-606-9118-1. M.A. de la Cal Ramirez.