

Hemólisis en hemodiálisis: papel de la hipofosforemia

P. Gómez-Fernández, M. Alcalá, G. Silgado, G. Velasco, R. Campos* y M. Almaraz
Servicios de Nefrología y *Hematología. Hospital General del SAS. Jerez.

RESUMEN

El fósforo es un elemento imprescindible para la síntesis de adenosín trifosfato (ATP). El ATP es necesario para mantener la integridad de la membrana eritrocitaria.

Describimos un enfermo con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis (HD) que desarrolló, después de la HD, hipofosforemia severa (0,47 mg/dl) asociada a anemia hemolítica y pancreatitis. Se discuten los mecanismos y las relaciones fisiopatológicas de esta asociación.

Palabras clave: **Hipofosforemia. Hemodiálisis Hemólisis Pancreatitis ATP.**

HEMOLYSIS IN HEMODIALYSIS: ROLE OF HYPOPHOSPHATEMIA

SUMMARY

Phosphorus is an essential factor in adenosine triphosphate (ATP) synthesis. ATP is needed to maintain the integrity of the erythrocyte membrane.

In a patient with chronic renal failure (CRF) undergoing treatment with hemodialysis (HD) severe hypophosphatemia (0,47 mg/dl) associated with hemolytic anemia and pancreatitis developed after HD. Another three hemolytic reactions with abdominal pain occurred in our outpatient hemodialysis unit over a period of three months. All patients had normal or low predialysis serum levels of phosphorus and parathormone (PTH).

The effect of intradialytic variations of serum phosphorus on erythrocyte ATP was assessed in 10 patients with CRF on HD treatment. Compared with normal subjects, patients had higher levels of serum phosphorus and erythrocyte ATP (3.83 ± 0.1 vs 6.36 ± 0.7 mg/dl, $p < 0.01$, and 3.87 ± 0.16 vs 5.56 ± 0.29 $\mu\text{mol/g Hb}$, $p < 0.01$, respectively). During HD the serum levels of phosphorus decreased significantly. The lowest value was 2.59 ± 0.17 mg/dl. The erythrocyte ATP levels was not modified.

We concluded that abdominal pain in HD could be produced by hemolysis, severe hypophosphatemia being one of its causes. In patients with CRF, normal or suppressed PTH and normal to low predialysis serum levels of phosphorus, the dialytic therapy can induce severe hypophosphatemia.

Key words: **Hemodialysis Hypophosphatemia. Hemolysis Pancreatitis**

Recibido: 11-X-96.
En versión definitiva: 3-II-97.
Aceptado: 4-II-97.

Correspondencia: P. Gómez-Fernández.
Servicio de Nefrología.
Hospital del SAS.
Ctra. Circunvalación, s/n.
11407 Jerez (Cádiz).

INTRODUCCION

Durante la hemodiálisis (HD) puede producirse hemólisis por la contaminación del líquido de diálisis por agentes oxidantes y por alteraciones de la osmolaridad o temperatura¹⁻³. Estas causas han disminuido en frecuencia con los mejores tratamientos de agua y perfeccionamiento de sistemas de control de los monitores. Recientemente han aparecido informes de casos aislados de hemólisis intradiálisis con dolor abdominal como síntoma predominante, producidos por causas mecánicas debido a angulaciones en las líneas de diálisis⁴.

En el presente trabajo presentamos un caso de hemólisis después de diálisis asociada a hipofosforemia severa y pancreatitis.

CASO CLINICO

Enfermo de 53 años con diabetes mellitus insulín dependiente e insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética. No consumía ningún tipo de bebida alcohólica. Incluido en programa HD periódica desde hacía 3 años. Se dializaba 3 horas, 3 veces semana, a través de una fístula radiocefálica con dos agujas de 16 G, un flujo de sangre de 300 ml/min, con un dializador de cuprofán, un líquido de diálisis con bicarbonato a un flujo de 500 ml/min. La ganancia interdialítica de peso era de 1,5-2 kg. Como medicación asociada en enfermo tomaba complejos polivitamínicos y carbono cálcico, 4 g/d, como quelante del fósforo. En el último control analítico (10/11/1994) presentaba los siguientes valores: Hto, 36%; Hb, 12,4 dl; calcio, 9 mg/dl; fósforo, 2,8 mg/dl; PTH, 97 pg/ml.

El 29/11/1994, inmediatamente después de la sesión de HD, el enfermo presentó dolor epigástrico y náuseas. No se objetivaron angulaciones en las líneas de diálisis ni coagulación a ningún nivel del sistema. En el análisis del agua tratada usada para HD no se observaron cantidades anormales de cloro libre ni combinado (cloramina, dicloramina, tricloruro de nitrógeno [espectrometría visible], cobre ni zinc [espectrometría de absorción atómica]). El dispositivo de tratamiento de agua para diálisis consta de los siguientes elementos en serie: filtro de 10 μ —decalcificador—, filtro de 5 μ —filtro de carbón activo—, filtro de 1 μ —osmosis inversa—, filtro de 1 μ . El análisis del líquido de diálisis reveló la siguiente composición: Na⁺ 139 mEq/l; Cl —105 mEq/l; K⁺ 1,5 mEq/l; HCO₃⁻, 39 mEq/l; glucosa, 1,5 g/l. El peso postdiálisis correspondió a la ultrafiltración programada. Ante la persistencia de los síntomas el enfermo fue hospitalizado. En el momento del ingreso

se observó, tras la centrifugación de la sangre, un sobrenadante hemolizado y los siguientes valores analíticos: Hto, 36%; Hb, 13,3 g/dl; haptoglobina, 8 mg/dl; LDH, 3208 U/l; bilirrubina total, 3,26 mg/dl; bilirrubina indirecta, 2,9 mg/dl; Coombs directo negativo, calcio 9,4 mg/dl; fósforo, 0,47 mg/dl. No se observaron esquistocitos. La ecografía abdominal reveló la presencia de datos sugestivos de edema peripaneocrático y un hepato-colédoco normal. Veinticuatro horas después del ingreso el enfermo presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Tras las mismas, la presión arterial era 110/60 mmHg; fósforo, 0,67 mg/dl; calcio, 9,3 mg/dl; magnesio, 1,2 mg/dl; glucosa, 215 mg/dl; urea, 2,2 g/l; creatinina, 15 mg/dl; Na⁺, 143 mEq/l; K⁺, 7,1 mEq/l. Ante la aparición de hipoventilación el enfermo fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos y tratado con ventilación mecánica. Se realizó HD con infusión simultánea de fósforo (45 mmol en 3 horas), consiguiéndose al final de la sesión una fosforemia de 1,96 mg/dl. Tres días después del episodio de dolor epigástrico la orina del enfermo tenía una coloración oscura, observándose en el sedimento escasos hematíes. En sangre la concentración de Hb era de 9,9 g /dl. Se inició alimentación parenteral. A los 12 días, el TAC abdominal reveló la presencia de un pseudoquiste pancreático que requirió drenaje. En la actualidad el enfermo sigue en programa de hemodiálisis con una buena situación clínica.

DISCUSION

El caso descrito presenta al finalizar la HD hipofosforemia severa asociada a hemólisis y pancreatitis. No se objetivaron otras causas de hemólisis.

Se ha descrito hipofosforemia severa por captación celular debida al aumento de eritropoyesis secundario a hemólisis⁵. Sin embargo, dada la incapacidad eritropoyética de la insuficiencia renal crónica, en ausencia de eritropoyetina, como era nuestro caso, consideramos que la hipofosforemia es la causa, no la consecuencia, de la hemólisis. En casos de hemólisis se puede liberar fósforo intracelular, por lo que, en estas circunstancias, la depleción de fósforo debe ser mayor que la sugerida por los valores séricos.

Ante la asociación de hipofosforemia, hemólisis y pancreatitis en un enfermo en HD cabe preguntarse qué mecanismos inducen hipofosforemia en diálisis y la base fisiopatológica que relaciona hipofosforemia, hemólisis y disfunción celular.

La importancia de la hiperfosforemia en las complicaciones del síndrome urémico ha motivado la preocupación por el control riguroso de la fosfore-

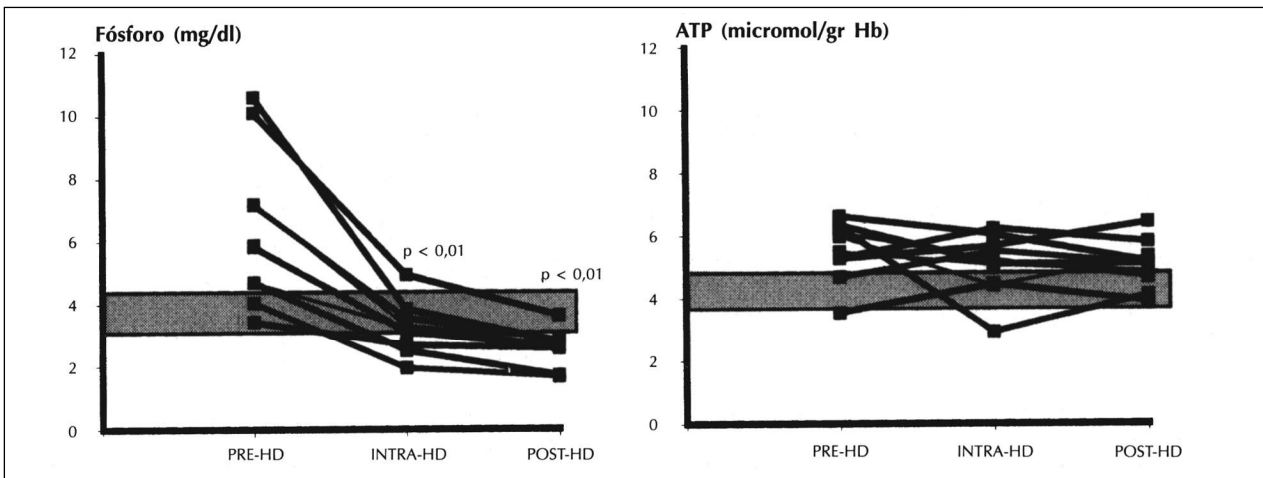


Fig. 1.—Niveles de fósforo sérico y de ATP eritrocitario antes (pre), durante (intra) y después (post) de hemodiálisis (HD) en 10 enfermos dializados. Las líneas paralelas establecen los límites de normalidad obtenidos en 6 sujetos sanos $\bar{x} \pm 2 DE$.

mia. Con un tratamiento dialítico adecuado, una prescripción juiciosa de metabolitos de vitamina D, una insistente información que mentalice al enfermo de la importancia de la toma de quelantes y controles periódicos de vigilancia pueden conseguirse niveles prediálisis normales de fósforo, como era nuestro caso.

Considerando la eliminación dialítica del fósforo cabe la posibilidad de que, partiendo de niveles prediálisis normales-bajos, los valores de fosforemia disminuyan excesivamente durante o después de la HD. En un estudio paralelo (pendiente de publicación) comprobamos una estabilización de la fosforemia a las dos horas de HD y su aumento (rebote) postdiálisis, lo que sugiere la existencia de un reservorio extravascular que es movilizado durante y después de la HD y que previene que se alcancen valores peligrosamente bajos de fósforo sérico. Aunque no está definitivamente establecido qué mediador o mediadores intervienen en esta movilización, hay datos que sugieren una posible intervención de la PTH o mayor respuesta del hueso a la PTH en presencia de valores normales de fósforo durante la HD. Tanto el caso descrito como otros tres casos de hemólisis observados por nosotros (no descritos en este trabajo) tenían niveles prediálisis normales/bajos de fósforo y PTH. Así, en presencia de valores prediálisis normales-bajos de fósforo, la atenuación o ausencia de movilización del reservorio tisular podría promover valores muy bajos de fósforo durante la HD.

El fósforo necesario para la síntesis de nucleótidos intracelulares proviene del espacio extracelular. En circunstancias normales, la HD no produce disminuciones significativas de ATP intraeritrocitario cuan-

do los valores prediálisis de fósforo son elevados, como hemos comprobado en un estudio paralelo (fig. 1). En casos de hipofosforemia severa, inferior a 0,5 mg/dl, se puede producir una disminución del ATP intraeritrocitario^{6, 7}.

En la hemólisis secundaria a hipofosforemia intervienen varios mecanismos. Además de producir un bloqueo metabólico de la glicólisis y descenso del ATP, la hipofosforemia altera el contenido eritrocitario de fosfolípidos, disminuye la fosforilación de proteínas contráctiles del hematíe, induce un aumento del calcio intracelular y modifica la composición lipídica de su membrana⁸⁻¹⁰. Consecuentemente, se altera la rigidez celular y la sensibilidad de la membrana condicionando la destrucción esplénica de los hematíes¹¹. En ausencia de eritropoyetina que promueve la aparición de hematíes jóvenes, con mayor contenido de 2-3, difosfoglicerato y enzimas glicolíticas¹², puede existir mayor sensibilidad lítica de los hematíes a la hipofosforemia.

En episodios de hemólisis de múltiples etiologías puede producirse pancreatitis¹³. Se han invocado como mecanismos patogénicos la formación de microtrombos, vasoconstricción por inhibición del factor relajante endotelial y formación de radicales libres¹³. En el caso de hemólisis asociada a hipofosforemia pueden existir, además, otros factores que coadyuvan a la disfunción celular, como inhibición de la utilización celular de glucosa y glucógeno y un aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno, con la consiguiente hipoxia tisular⁸. Estas anomalías pueden haber contribuido a las convulsiones, hipoventilación y pancreatitis que presentó nuestro enfermo.

En resumen, este caso ilustra que ante la aparición de dolor abdominal postdiálisis debe valorarse la posibilidad de hemólisis, entre cuyas causas se incluye la hipofosforemia, particularmente en los enfermos con valores de fósforo prediálisis normales-bajos.

Bibliografía

1. Kjellstrand CM, Eaton JW, Yawata Y, Swofford H, Kolpin DF, Buselmeier TJ, Von Hartzen B, Jacobs H: Hemolysis in dialyzed patients caused by chloramines. *Nephron* 13: 427-433, 1974.
2. Petrie JJ, Row PG: Dialysis anemia caused by subacute zinc toxicity. *Lancet* 1: 1178-1180, 1977.
3. Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, King LH, Kneppshield JH: Death due to overheated dialysate during dialysis. *Ann Intern Med* 73: 433-444, 1970.
4. Sweet SJ, McCarthy S, Steingart R, Callahan T: Hemolytic reactions mechanically induced by kinked lines. *Am J Kidney Dis* 27: 262-266, 1996.
5. Mohammed S, Knoll S, Van Amburg A, Mennes PA: Cefotetan-induced hemolytic anemia causing severe hypophosphatemia. *Am J Hematol* 46: 369-370, 1994.
6. Wolf PL, Koett J: Hemolytic anemia in hepatic disease with decreased erythrocyte adenosine triphosphate. *Am J Clin Pathol* 73: 785-788, 1980.
7. Lichman MA, Miller DR, Freeman RB: Erythrocyte adenosine triphosphate depletion during hypophosphatemia in a uremic subject. *N Engl J Med* 280: 240-244, 1969.
8. Klock JC, Williams HE, Mentzer WC: Hemolytic anemia and somatic cell dysfunction in severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 134: 360-364, 1974.
9. Jacob H, Amsden T: Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J Med* 285: 1446-1450, 1971.
10. Zhang YB, Smogorzewski M, Ni Z, Oh HY, Liou HH, Masary SG: Elevation of cytosolic calcium of rat myocytes in phosphate depletion. *Kidney Int* 49: 251-254, 1996.
11. Yawata Y, Hebbel RP, Silvis S, Howe R, Jacob H: Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: erythrocyte and platelet ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimented dogs. *J Lab Clin Med* 84: 643-653, 1974.
12. Zachee P, Ferrant A, Daelemans R, Coolen L, Goossens W, Lins RL, Couttenye M, DeBroe ME, Boogaerts MA: Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed patients before and during erythropoietin treatment. *Nephron* 65: 288-293, 1993.
13. Druml W, Lagnner AN, Lenz K, Grimm G, Schneeweib B: Pancreatitis in acute hemolysis. *Ann Hematol* 63: 39-41, 1991.