

Hipofosfatemia secundaria a daño tubular proximal por ifosfamida: caso clínico

Hypophosphatemia secondary to proximal tubular damage by ifosfamide: a clinical case

Álvaro Medina Pedraza^{1,*} , Rodrigo Tagle Vargas²

Resumen

La ifosfamida es un agente quimioterapéutico usado en distintas neoplasias como linfoma y cáncer de testículo, tiene un conocido efecto nefrotóxico y dentro de ellos destaca la tubulopatía proximal produciendo en algunos casos síndrome de Fanconi, cuadro caracterizado por una inadecuada reabsorción de aminoácidos, glucosa y electrolitos. En este caso se expone una hipofosfatemia refractaria secundaria a ifosfomida en un paciente de sexo masculino de 25 años.

Palabras clave: ifosfamida; hipofosfatemia; linfoma; síndrome de Fanconi; ciclofosfamida; cloroacetaldehído.

Abstract

Ifosfamide is a chemotherapeutic agent used in different neoplasms such as lymphoma and testicular cancer. It has a known nephrotoxic effect, and among them, proximal tubulopathy stands out, producing in some cases Fanconi syndrome, a condition characterized by inadequate reabsorption of amino acids, glucose, and electrolytes. This case presents refractory hypophosphatemia secondary to ifosfamide in a 25-year-old male patient.

Keywords: ifosfamide; hypophosphatemia; lymphoma; Fanconi syndrome; cyclophosphamide; chloroacetaldehyde.

Fecha de envío: 2025-10-11 - Fecha de aceptación: 2025-03-27

Introducción

La ifosfamida (IFA) es un agente quimioterapéutico de uso frecuente en oncología, conocido por sus efectos adversos (*Ho et al.*, 1995), incluyendo daño tubular proximal que afecta adversamente los sistemas de transporte dependientes de sodio, particularmente el transportador de sodio-fosfato (NaPi) (*Biber et al.*, 2009). La hipofosfatemia es una de las manifestaciones más significativas de este trastorno y muchas veces puede ser intensa y difícil de manejar. En este artículo se presenta el caso de un paciente con linfoma que desarrolló disfunción tubular proximal e hipofosfatemia de difícil control posterior al tratamiento con IFA, destacando el impacto de los trastornos electrolíticos causados por esta terapia y la importancia de identificar alteraciones tubulares para un tratamiento adecuado.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un hombre de 25 años, estudiante universitario, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos relevantes.

No consume alcohol, tabaco, medicamentos ni drogas ilícitas y no ha viajado fuera de Chile. Su historia clínica se inició en junio de 2007, presentando dolor torácico evaluado mediante estudios de imagen, revelando múltiples adenopatías y ensanchamiento del mediastino. Se le diagnosticó linfoma no Hodgkin (LNH) de células B CD 20(+), con afectación del esternón y columna torácica. Recibió tratamiento con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) durante 5 ciclos, con lo que se logró una reducción de la masa tumoral mediastínica.

Posteriormente, se preparó para un trasplante autólogo de médula ósea, recibiendo un régimen de acondicionamiento de ICE (ifosfamida, cisplatino y etopósido) en dos ocasiones, con una dosis total de IFA de 32,3 g. El trasplante se realizó el 19 de diciembre de 2007.

El 21 de diciembre de 2007, el paciente reingresó al hospital (día +2) por lipotimia, astenia, náuseas y disminución de la ingesta oral. Al examen físico se encontró un paciente normotenso, afebril, con

(1) Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

(2) Departamento de Nefrología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

*Autor de correspondencia: alvaromedin92@gmail.com



alopecia, inflamación de la mucosa oral sin úlceras y exantema maculopapular generalizado. Los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron alteraciones electrolíticas marcadas compatibles con

disfunción tubular proximal: glucosuria, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipouricemia, sin acidosis metabólica. (Tabla 1).

Tabla 1: evolución de exámenes.

Diciembre 2007	13	19	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
BUN (mg/dL)	11	18	25	14	15	15	14	12	14	17	18		19
Creatinina (mg/dL)	0,61	0,91	0,97	0,8	0,59	0,54	0,39	0,45	0,41	0,42	0,4		0,46
Na ⁺ (mEq/L)	140	135	132	132	133	133	136	136	135	139	140	141	143
K ⁺ (mEq/L)	3,9	3,4	2,4	2,5	2,7	3	2,9	3,4	3,9	4	4,1	4	4,2
Cl ⁻ (mEq/L)	103	104	100	100	100	103	101	99	98	103	104	105	105
Ca ⁺² (mg/dL)	8,6	-	8,6	-	7,6	7,4	7,3	8,1	-	8,2	8,5	8,2	8,6
P (mg/dL)	3,9	-	2	-	0,7	1,4	1,7	2,5	3	3,2	3,6	4	3,5
Mg ⁺² (mg/dL)	-	2	1,6	2	2,2	2,4	1,8	1,4	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7
Ácido Úrico (mg/dL)	4,9	-	2,2	-	0,7	0,5							
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	13					23,1		27,8					
Anión GAP (mEq/L)	11					6,1		9,3					

La hipofosfatemia alcanzó un nadir de 0,7 mg/dL, con una excreción fraccional de fosfato de 25% (valores normales menor a 10%). Durante la hospitalización, el paciente requirió altas concentraciones de electrolitos por vía parenteral central para corregir las alteraciones

descritas, logrando estabilización solo después del sexto día de reposición (Tabla 2). Una vez normalizados los parámetros, se redujeron gradualmente los aportes intravenosos.

Tabla 2: aportes diarios por vía venosa central.

FECHA: DIC 2007	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
KH ₂ PO ₄ (g)			6	10	10	16	10	9		
KCl (g)	7	12	18	12	12	12	12	10		
Acetato de potasio (g)					6	6	6	6		
NaCl (g)			8	8	8	8	10	10		
Glu Ca (g)			3	5	6	6	6	6		
MgSO ₄ (g)	4		5	5	5	5	5	5		

Paralelamente, el paciente desarrolló neutropenia febril con heces acuosas. Los hemocultivos fueron positivos para *Escherichia coli* multirresistente, evoluciona con una adecuada respuesta al tratamiento antibiótico. Las lesiones cutáneas se resolvieron espontáneamente, atribuidas a efectos adversos de los medicamentos. El paciente fue dado de alta el 31 de diciembre de 2007 sin incidencias y en controles ambulatorios posteriores se observó una adecuada evolución con recuperación completa de su disfunción tubular.

Discusión

Este caso clínico ilustra las alteraciones tubulares que pueden producir los agentes quimioterapéuticos (Husband & Watkin, 1998), que pueden alcanzar una magnitud tan marcada como la de este paciente, dando lugar a trastornos metabólicos como la hipofosfatemia, cuya normalización es compleja debido a las elevadas

pérdidas asociadas a estas disfunciones. En estos pacientes, el tracto gastrointestinal suele presentar diversas complicaciones que impiden la utilización de la vía enteral para aportar los diferentes electrolitos deficientes.

Además, dado que la IFA afecta principalmente a determinados transportadores, como el transportador de sodio-fosfato, este caso pone de relieve la importancia de conocer la biología del transporte tubular para un diagnóstico y tratamiento precisos.

Nefrotoxicidad por Ifosfamida

(IFA) es un análogo sintético de la ciclofosfamida que se ha probado en conjunto con otros fármacos (cisplatino, etopósido o vinblastina), particularmente en el tratamiento de tumores sólidos. Inicialmente, su uso fue limitado debido al desarrollo de cistitis hemorrágica, una

complicación grave que se redujo significativamente mediante el uso concomitante de 2-mercaptoetano sulfonato (mesna), un compuesto sulfhidrilo sintético que se une a los metabolitos reactivos de la ifosfamida para formar compuestos estables y no tóxicos.

A pesar del uso de mesna, entre el 15% y el 40% de los pacientes tratados con IFA desarrollan una tubulopatía subclínica permanente, y alrededor del 5% presenta un síndrome de Fanconi persistente (Ho *et al.*, 1995). Esta condición puede aparecer de forma aguda o varios meses después de la interrupción de IFA.

La nefrotoxicidad se debe al daño tubular directo, lo que lleva a la disfunción de las células tubulares proximales. Este síndrome se define clínicamente por el aumento de la excreción urinaria de glucosa, aminoácidos, fosfato, bicarbonato y otros solutos dependientes de este segmento. Los factores de riesgo para su desarrollo

incluyen antecedentes de nefrectomía, dosis acumulada y terapia concomitante con derivados del platino (Skinner *et al.*, 1996).

En cuanto a la patogenia, es importante destacar que si bien la ciclofosfamida, relacionada estructuralmente con la ifosfamida, puede causar cistitis hemorrágica, no es nefrotóxica. La explicación hasta ahora se relaciona con el hecho de que la ifosfamida, a diferencia de la ciclofosfamida, ingresa a las células epiteliales tubulares a través del transportador de cationes orgánicos OCT2, ubicado en la membrana basolateral, produciendo metabolitos tóxicos intracelulares, siendo el cloroacetaldehído el principal contribuyente (Figura 1) (Shirali & Perazella, 2014). A dosis equivalentes, la tasa de generación de cloroacetaldehído a partir de la ifosfamida es 40 veces mayor que la de la ciclofosfamida, lo que puede explicar los diferentes perfiles nefrotóxicos (Zamlauski-Tucker *et al.*, 1994; Dubourg *et al.*, 2001)

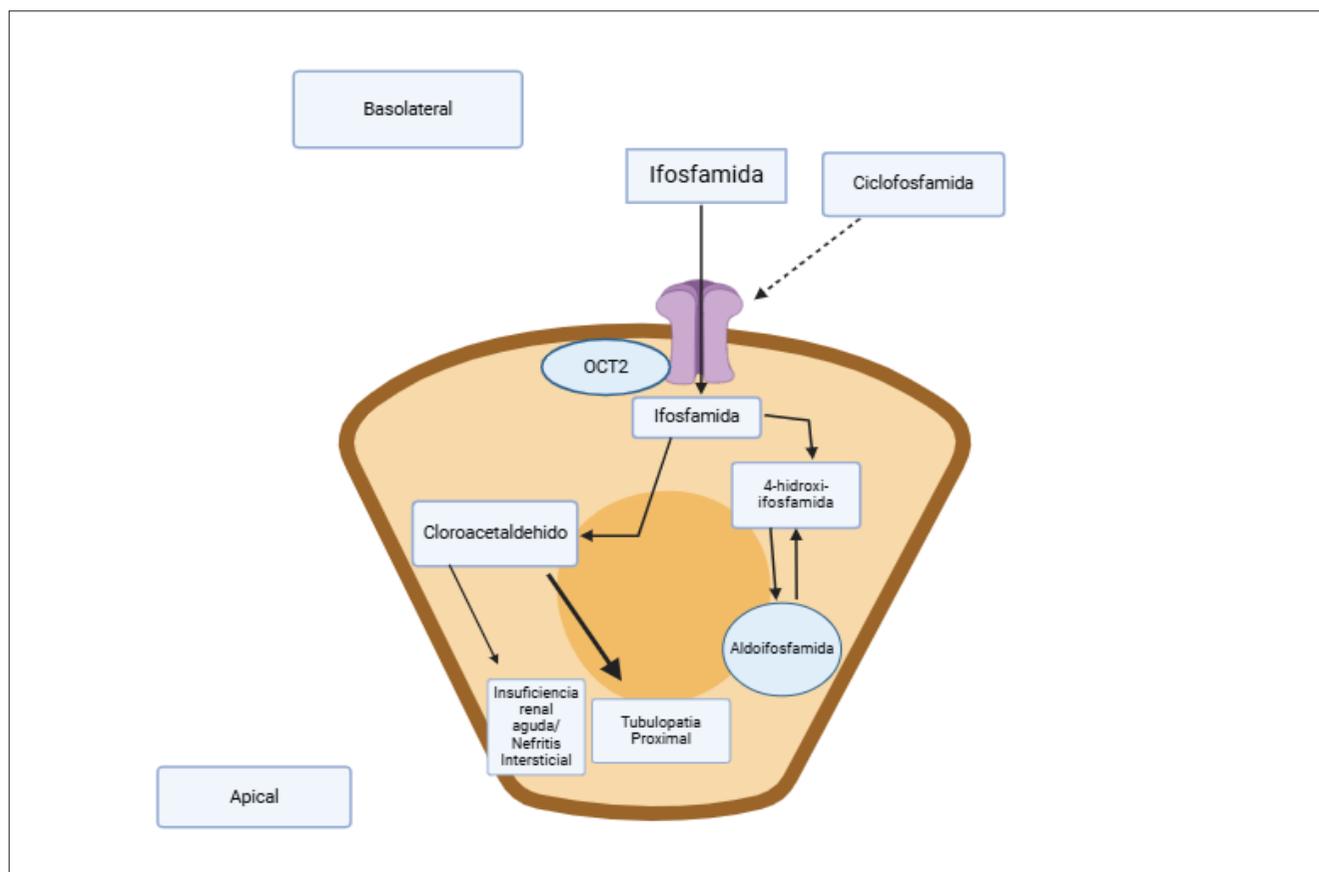


Figura 1: Nefrotoxicidad asociada a la ifosfamida: a diferencia de la ciclofosfamida, la ifosfamida es transportada intracelularmente por el canal OCT2 ubicado en la membrana basolateral y se metaboliza a cloroacetaldehído. OCT2: “transportador de cationes orgánicos 2”

El mecanismo por el cual este metabolito, el cloroacetaldehído, induce daño renal no está claro. Se han demostrado alteraciones graves en los sistemas de transporte dependientes del sodio, así como en los sistemas intercambiadores de sodio/protones. Tam-

bién se ha demostrado que este metabolito causa elevaciones sostenidas del calcio intracelular libre en las células del túbulo proximal, al inhibir la actividad intercambiadora de sodio/calcio (Springate & Taub, 2007).

Como terapia preventiva, se ha propuesto la administración intravenosa concomitante de mesna, pero algunos pacientes aún desarrollan nefrotoxicidad a pesar de su uso combinado. Una explicación para este fenómeno es que después de su administración, el mesna se oxida a dimefina, que es inactivo y se elimina por vía renal, donde se reabsorbe en la nefrona proximal, se reduce nuevamente a mesna y luego se secreta en la orina, donde se combina con metabolitos activos de ifosfamida para formar compuestos estables y no tóxicos, reduciendo así la incidencia de cistitis hemorrágica (Skinner *et al.*, 1990).

El pronóstico a largo plazo no está claro. Sin embargo, se ha informado que, en algunos pacientes con disfunción tubular aguda, ésta puede ser reversible después de suspender la terapia, mientras que en otros puede persistir durante años (Biber *et al.*, 2009).

Reconocimientos

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: sin fuentes de financiamiento

Contribuciones de los autores:

Álvaro Medina-Pedraza: Conceptualización, Escritura – Borrador Original, Escritura – Revisión y Edición.

Rodrigo Tagle Vargas: Conceptualización, Supervisión, revisión y edición.

Referencias

- Biber J, Hernando N, Forster I, & Murer H. (2009). Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflügers Archiv : European journal of physiology* **458**(1), 39–52. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0580-8>
- Dubourg L, Michoudet C, Cochat P, & Baverel G. (2001). Human kidney tubules detoxify chloroacetaldehyde, a presumed nephrotoxic metabolite of ifosfamide. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* **12**(8), 1615–1623. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1281615>
- Ho PT, Zimmerman K, Wexler L H, Blaney S, Jarosinski P, Weaver-McClure L, Izraeli S, & Balis F. M. (1995). A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer* **76**(12), 2557–2564. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951215\)76:12<2557::aid-cnrcr2820761223>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2557::aid-cnrcr2820761223>3.0.co;2-9)
- Husband DJ & Watkin SW (1988). Fatal hypokalaemia associated with ifosfamide/mesna chemotherapy. *Lancet (London, England)* **1**(8594), 1116. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91942-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91942-3)
- Shirali AC & Perazella MA (2014). Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents. *Advances in chronic kidney disease* **21**(1), 56–63. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.06.010>
- Skinner R, Pearson A D, Price L, Coulthard M G, & Craft A W. (1990). Nephrotoxicity after ifosfamide. *Archives of disease in childhood* **65**(7), 732–738. <https://doi.org/10.1136/adc.65.7.732>
- Skinner R, Pearson A D, English M W, Price L, Wyllie R A, Coulthard M G, & Craft A W (1996). Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet (London, England)* **348**(9027), 578–580. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)03480-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03480-0)
- Springate J, & Taub M. (2007). Ifosfamide toxicity in cultured proximal renal tubule cells. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, **22**(3), 358–365. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0328-7>
- Zamlauskis-Tucker M J, Morris M E, & Springate J E. (1994). Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes Fanconi syndrome in the perfused rat kidney. *Toxicology and applied pharmacology* **129**(1), 170–175. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1241>