

# Nefropatía asociada a fosfatos posterior a preparación para colonoscopia: dos casos anátomo-clínicos

Pilar Manterola L.<sup>1</sup>, Paola Mur A.<sup>2</sup>, Antonio Vukusich C.<sup>1,2</sup>,  
Luis Contreras M.<sup>3</sup>, Ignacia Pezantes O.<sup>a</sup> y Andrés Boltansky B.<sup>1,2</sup>

## Acute phosphate nephropathy after bowel cleansing for colonoscopy: two clinical-pathological case reports

Oral sodium phosphate (OSP) solutions are widely used for bowel cleansing before colonoscopy, for stercoral retention phenomena and persistent chronic constipation. Its main risk, is acute phosphate nephropathy (APN), which is a clinic-pathological entity characterized by acute kidney disease secondary to deposition of calcium phosphate crystals in the renal tubules. Its recognition has been documented over the last decade in relation to case reports and the warning of the FDA. This report discusses two cases of APN certified by renal biopsy after the administration of OSP. One of them had an acute symptomatic presentation, and the other one, was a late finding. Both developed renal failure.

**Key words:** Phosphates, kidney diseases, colonoscopy.

## Resumen

Las soluciones de fosfato de sodio oral (FSO) son ampliamente utilizadas para la preparación de colon previo a colonoscopia, para fenómenos de retención estercorácea y constipación crónica pertinaz. Su principal riesgo, la nefropatía aguda por fosfatos (NAF), es una entidad clínico-patológica caracterizada por falla renal aguda secundaria a depósito de cristales de fosfato de calcio en los túbulos renales. En la última década se han comunicado reportes de casos clínicos y una advertencia del uso de FSO por parte de la *Food and Drug Administration* de EE.UU. (FDA). En esta publicación se comunican dos casos de NAF, posterior a la administración de FSO, confirmadas por biopsia. Uno de ellos tuvo una presentación aguda y sintomática y el otro fue un hallazgo tardío. Ambos se acompañaron de falla renal.

**Palabras clave:** Fosfatos, nefropatía, colonoscopia.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna  
Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Nefrología, Clínica Dávila, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Dávila, Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Alumna de Medicina  
Universidad de los Andes.

Recibido: 08 de julio de 2015

Aceptado: 11 de octubre de 2015

## Correspondencia a:

Dr. Andrés Boltansky Brenner  
Av. Recoleta 464,  
Recoleta, Santiago de Chile.

Teléfono: [+56 9] 9 826 6029

aboltansky@davila.cl

## Introducción

La falla renal asociada a drogas se puede presentar de diversas formas. Dentro de éstas se encuentra la “nefropatía aguda por fosfato” (NAF) descrita el año 2003 en una mujer que recibió solución de fosfato de sodio oral (FSO) como preparación para una colonoscopia<sup>1</sup>.

Las soluciones con FSO, mediante el efecto catártico de sus propiedades osmóticas, son ampliamente utilizadas desde la década del noventa en la preparación intestinal previo a colonoscopias, a cirugías de colon, exámenes tales como videocápsula y en fenómenos de retención estercorácea o constipación crónica pertinaz<sup>2</sup>. La dosis usual

recomendada es de 45 a 90 ml de preparado de FSO, iniciándolo 12 h previas al procedimiento. El producto contiene por cada 90 ml 43,2 g de fosfato de sodio monobásico y 16,2 g de fosfato de sodio dibásico, lo que significa un total de 11,52 g de fosfato elemental. El consumo habitual en la dieta es de un gramo diario<sup>3</sup>.

Posterior a la primera comunicación, se ha reportado una serie de casos de falla renal post administración de FSO, en su mayoría sin biopsia renal<sup>4</sup>. Esto generó la advertencia de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos (FDA) sobre el riesgo de NAF con el uso de FSO<sup>5</sup>.

En esta publicación se presentan 2 casos de NAF tras colonoscopia comprobados por biopsia renal.

### Paciente 1

Mujer de 68 años sin antecedentes mórbidos, índice de masa corporal (IMC) de 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Historia de 3 meses de diarrea y baja de peso de 5 kilos. Se practica colonoscopia después de preparación con FSO (90 ml de solución). Setenta y dos horas después del procedimiento presenta anorexia, náuseas y reducción de diuresis. Consulta en urgencia y se objetivan niveles de creatinina sérica (CrS) de 7,7 mg/dL, nitrógeno ureico (NU) 54 mg/dL, fósforo 6,7 mg/dL, orina completa (OC) sin alteraciones en el sedimento. La ecografía muestra riñones de tamaño y forma normal. Se practica biopsia renal por sospecha de complicación asociada a uso de FSO. Se informa frecuentes calcificaciones intra-tubulares de tipo fosfato de calcio, compatible con NAF (Figura 1). Evolucionan con diuresis conservada y sin requerimiento de terapia de reemplazo renal. La CrS bajó a 2,9 mg/dL a los 6 días y a 1,8 mg/dL a los 14 días. En ese momento la fosfemia era de 3,7 mg/dL.

### Paciente 2

Mujer de 52 años portadora de lupus discoide, hipertensión arterial e hipotiroidismo, IMC de 23 kg/m<sup>2</sup>. Terapia de mantención con enalapril, hidrocloruro de tiaridina y prednisona. En sus controles

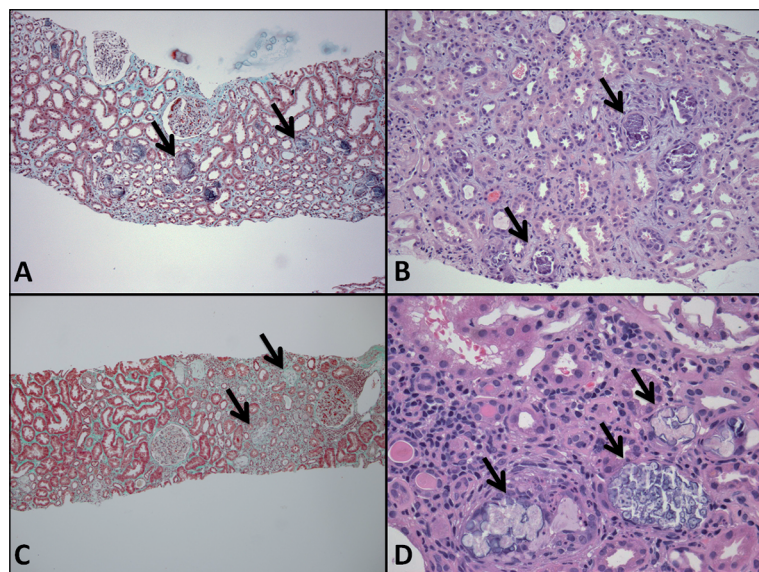
periódicos presenta CrS basal de 1,2 mg/dL y OC normal. Por cuadro diarreico prolongado se realiza una colonoscopia previa preparación con FSO (90 ml de solución). En control, un mes posterior a la colonoscopia, se pesa ascenso de CrS a 2,2 mg/dL, NU 35 mg/dL y OC sin hematuria ni proteinuria significativa. La ecografía renal no mostró alteraciones. Se practica biopsia renal que demostró atrofia tubular, fibrosis intersticial y al igual que el caso anterior, frecuentes calcificaciones intra-tubulares de tipo fosfato de calcio, compatibles con NAF (Figura 1). Doce meses después de la colonoscopia mantiene CrS de 2 mg/dL.

### Discusión

La práctica de colonoscopia a nivel mundial es muy frecuente, estimándose sobre los 14 millones por año sólo en los Estados Unidos<sup>6</sup>. Se considera el examen endoscópico más frecuente hoy en día.

La incidencia de NAF asociada a colonoscopia es desconocida. El estudio con mayor número de casos es un análisis observacional retrospectivo de 9.799 personas que se sometieron a colonoscopia entre 2002 y 2006, con CrS pre y post procedimiento. La insuficiencia renal (IR), definida como un aumento de más del 50% de CrS basal un año después de la colonoscopia, se observó en 114 pacientes (1,16%). El uso de FSO se asoció a mayor riesgo de IR ("Odds Ratio" de 2,35)<sup>7</sup>. Otro estudio de casos y controles, retrospectivo, evaluó 2.237 pacientes sometidos a colonoscopia ambulatoria. Seis meses después de la colonoscopia se identificó a 141 pacientes con IR (6,3%), definida como un ascenso de la CrS en 25% o aumento de su valor en 0,5 mg/dL<sup>8</sup>. Últimamente se han expuesto resultados contradictorios a lo mencionado, como esta cohorte de pacientes entre 50-75 años que fueron sometidos a colonoscopia y que recibieron preparación con FSO (n = 121.266) o polietilenglicol (PEG) (n = 429.430). Durante los seis meses siguientes al procedimiento se realizó seguimiento a los pacientes, determinando una incidencia de IR de 0,2% en usuarios de FSO y 0,3% en PEG, sin diferencias significativas entre ambos grupos<sup>9</sup>.

Se ha descrito una serie de factores de riesgo para el desarrollo de NAF, como edad avanzada, género femenino, presencia de comorbilidades como enfermedad renal crónica, estados edematosos, hipertensión, diabetes y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). También se considera un factor de riesgo el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, y la dosis de fosfato utilizada. Todo lo anterior asociado a la deshidratación relativa del efecto laxante a veces con pérdida considerable de volumen se suma como



**Figura 1.** Caso 1 (**A y B**): La muestra revela túbulos con aproximadamente un 5% de atrofia y presencia de calcificaciones intraluminales de tipo fosfato de calcio (flechas), las que comprometen aproximadamente el 10% de los túbulos examinados. El intersticio muestra infiltrado inflamatorio mononuclear en un 5% del tejido con fibrosis que compromete el 5% del parénquima incluido en la muestra (**A**: Masson 100X; **B**: HE 200X). Caso 2 (**C y D**): Túbulos con aproximadamente un 5% de atrofia y presencia de calcificaciones intraluminales de tipo fosfato de calcio (flechas), las que comprometen aproximadamente un 5% de los túbulos examinados. El intersticio muestra infiltrado inflamatorio mononuclear en un 5-10% del tejido con fibrosis que compromete el 15% del parénquima incluido en la muestra (**C**: Masson 100X; **D**: HE 200X).

factor de daño agudo especialmente en ancianos, enfermos vasculares y lábiles<sup>10-13</sup>. Muchos de estos factores de riesgo estaban presentes en los dos casos presentados. Creemos que la superficie corporal total, relacionada con la dosis de FSO, podría ser considerado como un factor independiente de riesgo, dado que la carga de fósforo podría aumentar al ajustarla por kilo de peso. En este sentido consideramos que la condición de IMC bajo fue gravitante para el desarrollo de NAF en el Caso N° 1.

Se ha postulado como mecanismo fisiopatológico la depleción de volumen y el aumento transitorio de fosfato sérico. Cuando la orina se encuentra sobresaturada por fosfato y los mecanismos con efecto tampón tales como pH, citrato y pirofosfato se ven sobrepasados, se compromete la excreción renal de fosfato y comienza el proceso de cristalización. Este consiste en el depósito de cristales de fosfato de calcio en el epitelio celular tubular, lo que genera daño debido a la liberación de especies reactivas de oxígeno, y determina una reacción inflamatoria y fibrosis intersticial<sup>14,15</sup>.

Se han descrito dos patrones clínicos de presentación temporal de NAF: una forma aguda, que es reversible, y una forma de aparición tardía generalmente irreversible<sup>16,17</sup>. La lesión renal aguda y reversible se produce pocas horas después de la administración de FSO. Esta presentación se asocia principalmente a la hiperfosfemia que acompaña la dosificación de FSO. El aumento de fosfato induce hipocalcemia por precipitación del calcio, que en caso de una hipocalcemia grave, podría conducir a tetania e incluso paro cardíaco<sup>16</sup>. La IR en estos pacientes se favorece por factores pre-renales o necrosis tubular aguda, tras la hipovolemia generada por la diarrea osmótica al usar FSO, que se suma a la nefropatía aguda por fosfato. Nuestro primer paciente cursó con esta presentación, ya que a las 72 h de la administración de FSO debió ser hospitalizada por compromiso general, falla renal aguda e hiperfosfemia. Los pacientes que sobreviven a este evento recuperan función renal, por lo que habitualmente la biopsia renal no se realiza.

Por su parte, la lesión renal tardía e irreversible, se caracteriza por un aumento de la CrS en pacientes predominantemente asintomáticos y que es documentada semanas a meses después de la administración de FSO. El fosfato sérico y la calcemia suelen ser normales al momento del diagnóstico de la lesión renal. Esta

forma de presentación corresponde a nuestro segundo paciente y fue confirmada por la biopsia renal, después de un mes de la exposición a FSO.

La mayoría de las series de casos publicadas muestran que tras una NAF existe un alto riesgo de enfermedad renal crónica un año después de la colonoscopia y que puede llegar a ser terminal hasta en 19%<sup>10</sup>. En los dos pacientes presentados se evidenció un empeoramiento de la velocidad de filtración glomerular (VFG) tras la ingesta de FSO. Una vez establecido el daño por fosfatos no hay terapia específica, más que el manejo de los factores de la progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>18</sup>.

Para evitar el daño renal asociado a la preparación intestinal para una colonoscopia se recomienda no utilizar FSO sino alternativas como el PEG, el cual a veces no se consume adecuadamente por su volumen elevado difícil de ingerir en un plazo breve, y beber líquido en abundancia. Parra-Blanco y colaboradores indican en una guía para preparación para colonoscopias que PEG es lo único recomendado en pacientes con falla renal<sup>19</sup>. En caso de utilizar FSO, se sugiere la utilización de dosis separada (*split dosis*) y aumentar el intervalo de administración (al menos a 12 h), pero minimizar el tiempo entre la última dosis de FSO y la colonoscopia a 4 h. También se propone reducir la dosis a la mitad en mujeres, ancianos o pacientes con comorbilidades significativas<sup>19,20</sup>. Algunos autores han postulado que la realización de terapia de reemplazo renal, cuando se sospecha esta entidad, podría revertir el proceso de cristalización y evitar la progresión hacia IRC<sup>13</sup>.

Finalmente, el objetivo de la preparación del colon debiera ser lograr un puntaje de 8-9 en la escala de Boston, ya que se considera el mejor marcador de calidad porque implica la adecuada llegada al ciego, el tiempo de retiro del tubo, la tasa de detección de adenomas y el intervalo de tiempo entre colonoscopias.

## Conclusión

El presente reporte se suma a lo publicado en otras series clínicas y confirma la necesidad de evaluar con precisión el riesgo/beneficio del uso de FSO como preparación para colonoscopias en especial en poblaciones de riesgo como mujeres, ancianos y personas con factores de riesgo, susceptibles de presentar deterioro de la función renal.

## Referencias

- Desmeules S, Gergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003; 349: 1006-7.
- Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 422-7.
- Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ. The effect of oral sodium phosphate drug products on renal

- function in adults undergoing bowel endoscopy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 593-7.
- 4.- Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, Anderson H, Stack JI, Alterman L, et al. Renal failure and acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Human Pathol* 2004; 35: 675-84.
  - 5.- FDA Information for Healthcare Professionals. Oral Sodium Phosphate products for bowel cleansing. Washington: FDA Information for Healthcare Professionals, 2006. Disponible en: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). [Consultado el 13 de abril de 2013].
  - 6.- Seeff LC, Richards TB, Shapiro JA, Nadel MR, Manninen DL, Given LS, et al. How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? Results from the CDC's survey of endoscopic. *Gastroenterology* 2004; 127: 1670-7.
  - 7.- Hurst FP, Bohen EM, Osgard EM, Oliver DK, Das NP, Gao SW, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3192-8.
  - 8.- Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3199-205.
  - 9.- Jayton JB, Klemmer PJ, Christiansen CF, Bombak AS, Baron JA, Sandler RS, et al. Sodium phosphate does not increase risk for acute kidney injury after routine colonoscopy, compared with polyethylene glycol. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1514-21.
  - 10.- Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3389-96.
  - 11.- Heher EC, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1494-503.
  - 12.- Eller P, Eller K, Kirsch AH, Patsch JJ, Wolf AM, Tagwerker A. A murine model of phosphate nephropathy. *Am J Pathol* 2011; 178: 1999-2006.
  - 13.- Lochy S, Jacobs R, Honore PM, De Waele E, Joannes Boyau O, De Regt J, et al. Phosphate induced crystal acute kidney injury-an under-recognized cause of acute kidney disease: case report and review of the literature. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 16: 61-4.
  - 14.- Slee TM, Vleming LJ, Valentijn RM. Renal failure due to acute phosphate nephropathy. *Neth J Med* 2008; 66: 438-41.
  - 15.- Gutiérrez-Santiago M, García-Unzueta M, Amado JA, González-Macías J, Riancho JA. Electrolyte disorders following colonic cleansing for imaging studies. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 161-4.
  - 16.- Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 101-6.
  - 17.- Santos P, Branco A, Silva S, Paiva A, Baldaia J, Maximo J, et al. Acute phosphate nephropathy after bowel cleansing: still a menace. *Nefrología* 2010; 30: 702-4.
  - 18.- Abcar A, Hever A, Momi JS, Sim JJ. Acute phosphate nephropathy. *Perm J* 2009; 13: 48-50.
  - 19.- Parra-Blanco A, Ruiz A, Álvarez-Lobos M, Amorós A, Gana JC, Ibáñez P, et al. Achieving the best bowel preparation for colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17709-26.
  - 20.- Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3020-2.