



Nutrición Hospitalaria



Nota Clínica

Hiperfosfatemia asintomática en la realimentación tardía de un trastorno de la conducta alimentaria

Asymptomatic hyperphosphatemia in late refeeding of an eating disorder

Elena Carrillo-López¹, Sara Jiménez-Blanco¹, Itziar Leal-Leturia², Begoña Molina-Baena¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición; ²Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Resumen

Palabras clave:

Hiperfosfatemia.
Realimentación. Anorexia.

El síndrome de realimentación es una complicación grave tras la reintroducción de la nutrición en pacientes severamente desnutridos. Se acompaña de alteraciones metabólicas, siendo la hipofosfatemia un hallazgo habitualmente precoz. Sin embargo, la aparición de hiperfosfatemia en etapas tardías de la realimentación es un hallazgo inusual y escasamente estudiado. El aumento de la reabsorción tubular de fósforo (RTP) parece ser el mecanismo implicado. Esto podría explicarse por la activación del sistema GH/IGF-1, asociado a la realimentación, que inhibe la secreción de FGF-23 y provoca una disminución de la RTP. Contradictoriamente, los niveles de FGF-23 se encuentran elevados, por lo que se plantea una resistencia a su acción. Este fenómeno impresiona de adaptativo y es frecuentemente transitorio y asintomático.

Abstract

Keywords:

Hyperphosphatemia.
Refeeding. Anorexia.

Refeeding syndrome is a serious complication following the reintroduction of nutrition in severely malnourished patients. It is accompanied by metabolic disturbances, with hypophosphatemia being an early and common finding. However, the occurrence of hyperphosphatemia in the later stages of refeeding is an unusual and poorly studied finding. Increased tubular reabsorption of phosphate (TRP) seems to be the underlying mechanism. This could be explained by the activation of the GH/IGF-1 system, associated with refeeding, which inhibits FGF-23 secretion and leads to a reduction in TRP. Contradictorily, FGF-23 levels are elevated, suggesting a resistance to its action. This phenomenon appears to be adaptive and is frequently transient and asymptomatic.

Recibido: 29/01/2025 • Aceptado: 06/04/2025

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Carrillo-López E, Jiménez-Blanco S, Leal-Leturia I, Molina-Baena B. Hiperfosfatemia asintomática en la realimentación tardía de un trastorno de la conducta alimentaria. Nutr Hosp 2025;42(4):828-833

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05737>

Correspondencia:

Elena Carrillo-López. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa. C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid
e-mail: elenacar96.ec@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El aumento de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) refleja una preocupación creciente en la medicina moderna. Entre ellos se encuentra la anorexia nerviosa (AN), caracterizada por una restricción persistente de la ingesta calórica, un miedo intenso a ganar peso y una percepción distorsionada del propio cuerpo. Se estima que esta enfermedad tiene una prevalencia a lo largo de la vida en la población adulta del 0,8 % (1), siendo más frecuente en las mujeres (2), siendo la edad media de aparición a los 17 años (1). La recuperación ponderal es uno de los pilares del tratamiento, presentando estos pacientes un riesgo aumentado de síndrome de realimentación (SR), complicación potencialmente mortal. El SR consiste en la aparición de alteraciones hidroelectrolíticas por la introducción o el aumento de la ingesta calórica después de un período de disminución o ausencia de ingesta. La hipofosfatemia nos alerta de la aparición de este síndrome y se presenta hasta en un 14 % de los pacientes con AN (3). Sin embargo, la aparición de hiperfosfatemia durante el proceso de realimentaciones un hallazgo inusual y escasamente estudiado.

En población sana, las concentraciones de fósforo se mantienen en un rango estrecho (2,5 a 4,5 mg/dl) (4) gracias a cambios interrelacionados en la absorción intestinal, la redistribución entre compartimentos (intracelular, extracelular y óseo) y la reabsorción tubular renal. En su regulación intervienen diferentes hormonas, como la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) (5).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente mujer de 43 años, sin hábitos tóxicos ni factores de riesgo vascular, cuya enfermedad principal era un TCA de tipo AN restrictivo-purgativo desde los 14 años, en seguimiento compartido por Psiquiatría y Nutrición desde 2021, sin historia de ingresos previos. Presentaba como complicaciones principales derivadas de la AN amenorrea secundaria, osteoporosis lumbar, estreñimiento crónico e hiponatremia moderada crónica, esta última en probable relación con su consumo habitual de laxantes. Se encontraba también en seguimiento por Reumatología debido a una enfermedad del tejido conectivo que cursaba con Raynaud, leucopenia y elevación moderada de la creatina-kinasa (CK). Como tratamiento habitual tomaba suplementos de calcio y vitamina D, fluoxetina, distintos procinéticos y laxantes (prucaloprida y linaclotida).

Consulta en Urgencias en enero de 2024 por edemas con fóvea en miembros inferiores, astenia, oliguria y estreñimiento tras una infección respiratoria reciente por SARS-CoV-2 de carácter leve. Se objetivaba, además, una pérdida ponderal de 4 kg con respecto al último peso registrado a nivel ambulatorio, presentando un peso en ese momento de 31,2 kg, con un índice de masa corporal (IMC) de 11,7 kg/m², motivo por el cual se decide su ingreso involuntario en la Planta de Psiquiatría con soporte por parte del equipo de Nutrición.

Al ingreso, la paciente se encontraba eupneica, consciente, orientada y sin focalidad en la exploración neurológica. Tendencia a la hipotensión, sin hipotermia; aspecto caquético, con pérdida marcada de grasa subcutánea, piel seca y pálida, lanugo en brazos y acrocianosis periférica. Tanto la auscultación cardiopulmonar como la abdominal resultaron anodinas, pero destacaba la presencia de edemas con fóvea en los miembros inferiores hasta el tercio distal. La paciente reconocía realizar una sobre-ingesta hídrica de unos 3-4 litros/día, así como conductas purgativas con laxantes para conseguir la deposición diaria, pero no vómitos autoinducidos ni consumo de diuréticos. Además, refería también realizar ejercicio físico diario, predominantemente aeróbico (60 minutos/día de bicicleta elíptica).

En lo que respecta a las pruebas complementarias, se realiza un electrocardiograma (ECG) donde se objetiva una bradicardia sinusal a 50 latidos por minuto, sin otros cambios respecto a ECG previos. En la radiografía de tórax no se observa derrame pleural. Análíticamente, presenta un proBNP dentro de la normalidad, una CK elevada (crónica y estable, en relación con patología autoinflamatoria de base), hipoglucemia e hiponatremia de 124 mEq/L, con cifras previas de 127-130 mEq/L. En el ecocardiograma transtorácico realizado únicamente se aprecia una insuficiencia tricuspídea trivial y un ligero derrame pericárdico que no produce disturbio hemodinámico.

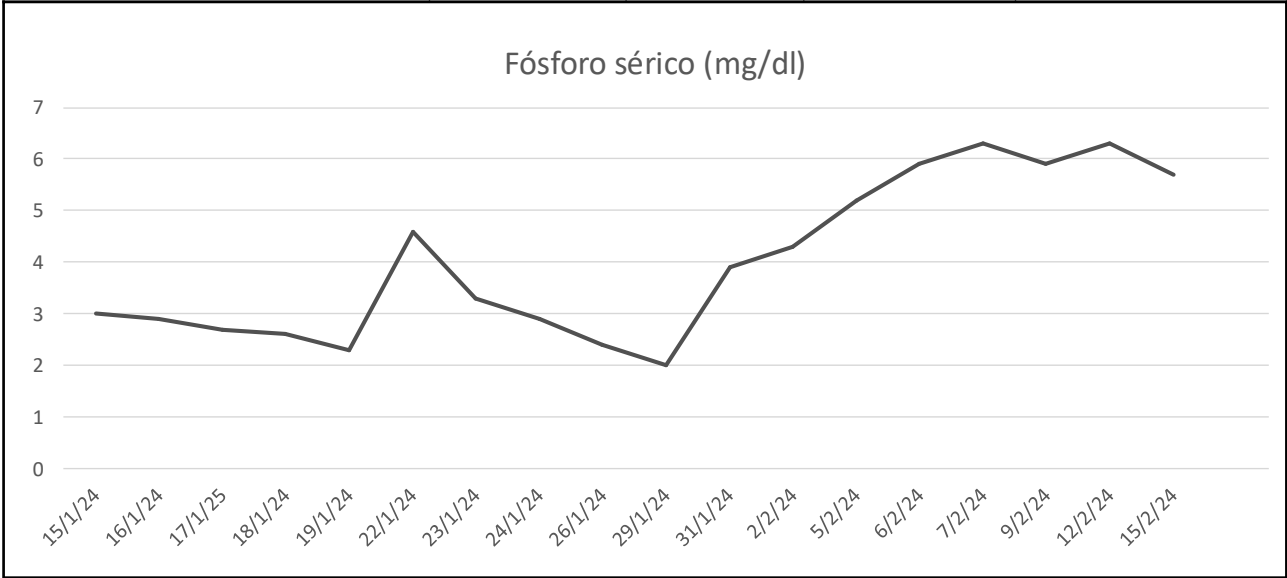
En la planta de hospitalización se realiza una monitorización analítica estrecha durante los primeros días. En la tabla I se compara la analítica de ingreso con la analítica previa al alta hospitalaria y se recoge la evolución de los niveles de fósforo.

La paciente presentaba un elevado riesgo de desarrollar un SR, por lo que los primeros días de ingreso se prescribe dieta oral a razón de 15 kcal/kg (aproximadamente, 500 kcal/día), suplementándose de forma profiláctica con potasio (BoiK, 3 comprimidos al día), fósforo (fosfato NM, un sobre al día al inicio y tres sobres al tercer día del ingreso), y tiamina (Benerva intramuscular durante 5 días, Hidroxil B1-B6-B12 oral durante el ingreso), insistiéndose en la restricción de fluidos. Dado que presenta hipoglucemias, se coloca de forma precoz una sonda nasogástrica (SNG) para nutrición enteral (NE) complementaria en pauta continua, optándose por una fórmula normocalórica y normoproteica de inicio. Progresivamente se incrementa el aporte de kcal por vía oral y se reajusta la pauta de NE al horario nocturno, transicionándose también el tipo de fórmula a una hipercalórica e hiperproteica con fibra. Tras constatar durante varios días una buena adherencia a la dieta oral y a los suplementos nutricionales orales (SNO) pautados, y habiéndose alcanzado ya el IMC objetivo, se decide retirar la SNG.

Durante la fase tardía de la realimentación, en el día 25 de ingreso, se objetiva en analíticas repetidas la presencia de hiperfosfatemia, con un pico máximo de 6,3 mg/dl, sin deterioro asociado de la función renal ni otras alteraciones iónicas, encontrándose la paciente completamente asintomática. Se realiza de forma transitoria una adaptación de la dieta y de la suplementación oral para disminuir los aportes orales de fósforo. Dada la persistencia de ligeros edemas en MMII, aunque en mejoría con respecto a la situación de ingreso, se decide asociar durante 5 días acetazolamida para favorecer la excreción renal de fósforo.

Tabla I. Evolución analítica durante el ingreso incluyendo niveles detallados de fósforo sérico

Determinación	Al ingreso	Al alta	Unidades	Valor de referencia
Glucosa	46	79	mg/dl	74-106
Sodio	131	143	mEq/L	136-145
Potasio	4,3	4,1	mEq/L	3,5-4,5
Urea	49	44	mg/dl	16,6-48,5
Albumina	3,6	3,7	g/dl	3,5-4,2
Prealbumina	13	26	mg/dl	20-40
Filtrado glomerular	106	112	ml/min/1,73 m ²	> 60
Fosforo inorgánico	3	5,4	mg/dl	2,5-4,5
Calcio corregido	8	9,2	mg/dl	8,6-10,2
Magnesio	2	2,1	mg/dl	1,6-2,6
PTH	--	53	pg/ml	15-83
Fosfatasa alcalina	96	129	U/L	35-105
Vitamina D	18		ng/ml	18-50
LDH	930	344	U/L	135-214
CK	1214	117	U/L	20-180
IGF-1		96	ng/ml	93-224
GH basal		0,5	ng/ml	0,2-2
Eliminación fósforo orina 24 h		486	mg/24 h	400-1300
Aclaramiento de fosfato		5,7	ml/min	6-19
Reabsorción tubular de fosfato		93,7	%	79-89
FGF23		1427	RU/ml	< 180



En el momento del alta, la paciente se encontraba euvolémica, había alcanzado un peso de 40 kg (IMC: 15,05 kg/m²) y continuaba presentando una hiperfosfatemia leve que en todo momento fue asintomática y no empeoró pese a la retirada de las restricciones dietéticas. En los controles posteriores en la consulta ambulatoria se confirma la normalización de los niveles de fosforo y la transitoriedad de los mismos.

DISCUSIÓN

El SR en una complicación potencialmente mortal que ocurre tras la reintroducción de la nutrición en pacientes de riesgo, independientemente de la vía utilizada (6). Suele manifestarse con hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, alteraciones hidrocarbonadas y déficit de vitaminas, principalmente de tiamina (6). La hipofosfatemia es uno de los datos principales que nos alerta de la aparición de este síndrome, llegando a presentarse incluso en un 14 % de los pacientes con AN en algunos estudios (3). Algunos autores proponen una suplementación profiláctica de iones como fósforo, magnesio o potasio para evitar la aparición del SR (7,8). Además, se han descrito una serie de factores predictores de la aparición de hipofosfatemia durante el SR a los que debemos prestar atención (9), como son un IMC

llamativamente bajo, hemoglobina aumentada, prealbúmina o potasio bajos, y edad avanzada (10).

El SR puede provocar alteraciones respiratorias, cardiovasculares, del sistema nervioso, del sistema musculoesquelético, metabólicas y hematológicas. En la figura 1 se describen las principales alteraciones de este síndrome.

Como se ha mencionado, la hipofosfatemia resulta ser uno de los signos más frecuentes durante el proceso de realimentación de una paciente con AN. Sin embargo, la hiperfosfatemia resulta un evento anecdótico y merece un estudio pormenorizado.

La hiperfosfatemia puede ser inducida por tres condiciones principales: un aumento agudo del fosfato, un desplazamiento extracelular agudo del fosfato o un aclaramiento renal disminuido. Existen, además, situaciones que cursan con pseudohiperfosfatemia. Las causas más frecuentes de hiperfosfatemia se resumen en la tabla II.

En el caso expuesto se descartan causas medicamentosas (se consigue la retirada de los laxantes durante el ingreso y la suplementación con fósforo ya había finalizado cuando se presentó la hiperfosfatemia), endógenas (lisis celular y rabdomiólisis) y situaciones favorecedoras de un desplazamiento extracelular de fosfato, como la acidosis láctica o la cetoacidosis. Tampoco se sospecha una pseudohiperfosfatemia, ni se objetiva una reducción del filtrado glomerular, por lo que un exceso de fósforo debería

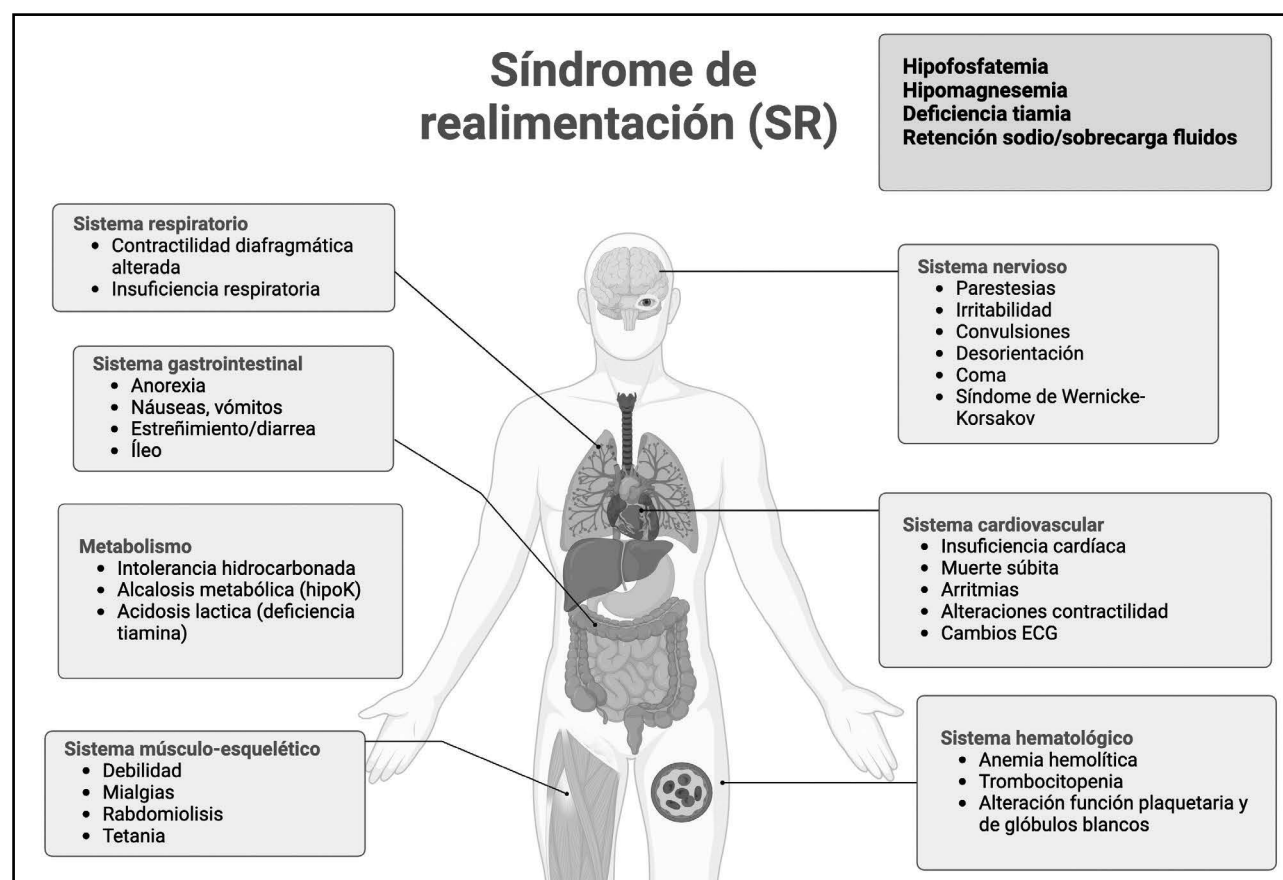


Figura 1. Características del síndrome de realimentación. Creado con BioRender.com.

Tabla II. Causas más frecuentes de hiperfosfatemia

<i>Aumento agudo de fosfato</i> <i>Endógeno</i> Lisis celular (síndrome de lisis tumoral, rabdomiolisis) <i>Exógeno</i> Medicamentos que contienen fosfato (laxantes, fosphenytoin)
<i>Desplazamiento extracelular agudo de fosfato</i> Acidosis láctica o cetoacidosis
<i>Aclaramiento renal disminuido</i> Reducción del filtrado glomerular: enfermedad renal aguda o crónica <i>Aumento de la reabsorción tubular</i> Hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo Acromegalia Bifosfonatos Cinacalcet Intoxicación por vitamina D (aumenta también la absorción intestinal) Calcinosis familiar tumoral Inhibidores del receptor del factor de crecimiento fibroblástico
<i>Pseudohiperfosfatemia</i> <i>Endógena</i> Hiperglobulinemia (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström) Hiperlipemia Hemólisis Hiperbilirrubinemia <i>Exógena</i> Medicamentos (anfotericina B, heparina, activador del plasminógeno tisular)

excretarse en la orina. No obstante, en el estudio de orina de 24 horas se observa una reabsorción tubular de fosforo aumentada (RTP) del 93,7 % (rango: 79-89), lo que se traduce en una excreción reducida y justifica la hiperfosfatemia, siendo un aumento de la RTP la causa la de la hiperfosfatemia de la paciente.

La RTP es un proceso estrechamente regulado mediante una serie de factores como la PTH y FGF-23, que presentan un efecto inhibitorio sobre la reabsorción tubular, y la vitamina D, con efecto positivo en esta última. La paciente presenta niveles de PTH en rango de normalidad y déficit de vitamina D.

El sistema FGF23/Klotho es un importante regulador endocrino de la homeostasis de fósforo (5), actúa regulando a la baja los transportadores renales de fosforo (NaPi-IIa y NaPi-IIc), disminuyendo la reabsorción tubular de fosfato. Los principales estimuladores de la secreción de FGF23 son la PTH y el calcitriol, junto con la leptina, varias citocinas inmunes (factor de necrosis tumoral, interleucina-6), aldosterona, hormonas sexuales, hormona tiroidea, inhibidor del activador del plasminógeno-1, hierro y eritropoyetina (11). Los aumentos de fosforo y calcio también estimulan el FGF-23. Por el contrario, la hormona del crecimiento y la insulina suprimen la secreción de FGF-23 (12), aumentando

así la RTP. La figura 2 escenifica la acción del sistema GH-IGF-1 y FGF-23/Klotho sobre la reabsorción tubular de fosfato.

Los pacientes con desnutrición severa suelen presentar niveles bajos IGF-1 y normales/elevados de GH como respuesta adaptativa a los estados de desnutrición, con el fin de mantener la euglucemia y preservar la energía (13). Estos niveles de IGF-1 generalmente aumentan con la mejoría del estado nutricional. El aumento de la reabsorción tubular de fosfato se podría explicar por una activación del sistema GH/IGF-1 que se produce durante la realimentación, dado que IGF-1 inhibe la secreción de FGF-23, induciendo un incremento de la reabsorción de fósforo a nivel tubular mediada por los cotransportadores de Na-P. Esta circunstancia se ha observado en situaciones que cursan con niveles elevados de GH e IGF-1 como pueden ser la adolescencia y en pacientes con acromegalia (14,15). En el caso de nuestra paciente no se disponía de niveles de GH ni IGF-1 al ingreso, pero sí se midieron en el momento de la hiperfosfatemia, una vez que hubo mejorado el estado nutricional, y resultaron estar en el rango de normalidad (0,5 ng/ml y 96 ng/ml, respectivamente).

En nuestro caso, de forma coincidente con el pico de hiperfosfatemia, la paciente presenta unos niveles de FGF-23 de 1427 RU/ml (valor normal < 180), mucho más elevados de lo que cabría pensar para los niveles normales de GH e IGF-1 que presenta, lo que nos hace pensar en una posible resistencia a la acción de FGF-23 que condiciona un efecto fosfatúrico fallido con elevación secundaria de los niveles de fósforo durante la realimentación.

La hiperfosfatemia ha sido asintomática en todo momento y no se ha asociado a ninguna complicación. Probablemente, estamos ante un fenómeno adaptativo transitorio que no precise de medidas terapéuticas. Según autores como Contreras Angulo y cols. (14), la aparición de hiperfosfatemia suele darse a las 4-10 semanas en este tipo de pacientes, evidenciándose también una correlación positiva entre el ascenso de los niveles de fósforo y el cambio de IMC a lo largo de la realimentación, siendo esta correlación negativa con el desarrollo de SR.

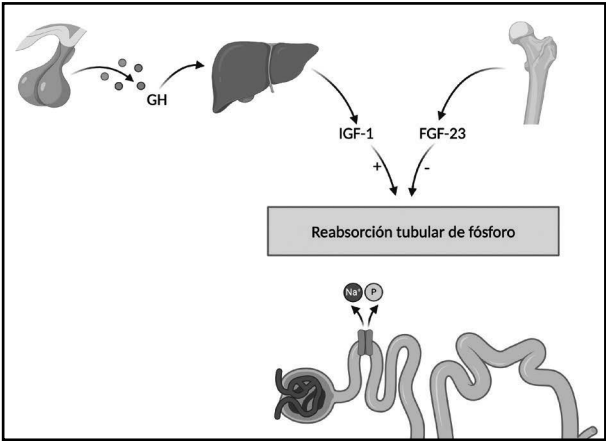


Figura 2. Implicación de los sistemas GH-IGF-1 y FGF-23/Klotho en la reabsorción tubular de fósforo.

CONCLUSIÓN

La hiperfosfatemia tardía durante el proceso de realimentación en pacientes con AN parece estar originada en un aumento de la RTP relacionada con la normalización del sistema GH/IGF-1, que condiciona un aumento de la RTP y resistencia a la acción de FGF-23, que se encuentra aumentado y no logra paliar el aumento de la reabsorción de fósforo urinario. Este aumento sanguíneo del fósforo se caracteriza por ser un proceso transitorio, no asociar complicaciones y no requerir estudios ni medidas adicionales, correlacionándose positivamente con el cambio del IMC y negativamente con el desarrollo del SR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Udo T, Grilo CM. Prevalence and Correlates of DSM-5 Eating Disorders in Nationally Representative Sample of United States Adults. *Biol Psychiatry* 2018;84(5):345-54. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.03.014
2. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr* 2019;109(5):1402-13. DOI: 10.1093/ajcn/nqy342
3. O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr* 2013;28(3):358-64. DOI: 10.1177/0884533613476892
4. Chang WTW, Radin B, McCurdy MT. Calcium, Magnesium, and Phosphate Abnormalities in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(2):349-66. DOI: 10.1016/j.emc.2013.12.006
5. Wagner CA. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39(2):190-201. DOI: 10.1093/ndt/gfad188
6. Araujo Castro M, Vázquez Martínez C. El síndrome de realimentación. Importancia del fósforo. *Med Clínica* 2018;150(12):472-8. DOI: 10.1016/j.med-cli.2017.12.008
7. Gallagher D, Parker A, Samavat H, Zelig R. Prophylactic supplementation of phosphate, magnesium, and potassium for the prevention of refeeding syndrome in hospitalized individuals with anorexia nervosa. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr* 2022;37(2):328-43. DOI: 10.1002/ncp.10786
8. Leitner M, Burstein B, Agostino H. Prophylactic Phosphate Supplementation for the Inpatient Treatment of Restrictive Eating Disorders. *J Adolesc Health* 2016;58(6):616-20. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2015.12.001
9. Brown CA, Sabel AL, Gaudiani JL, Mehler PS. Predictors of hypophosphatemia during refeeding of patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2015;48(7):898-904. DOI: 10.1002/eat.22406
10. Kameoka N, Iga J, Tamaru M, Tominaga T, Kubo H, Watanabe SY, et al. Risk factors for refeeding hypophosphatemia in Japanese inpatients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016;49(4):402-6. DOI: 10.1002/eat.22472
11. Pool LR, Wolf M. FGF23 and Nutritional Metabolism. *Annu Rev Nutr* 2017;37(Volume 37):247-68. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064620
12. Bär L, Feger M, Fajol A, Klotz LO, Zeng S, Lang F, et al. Insulin suppresses the production of fibroblast growth factor 23 (FGF23). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(22):5804-9. DOI: 10.1073/pnas.1800160115
13. Fazeli PK, Klibanski A. Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol* 2014;220(3):R57-65. DOI: 10.1530/JOE-13-0477
14. Contreras Angulo M, Palacios García N, Ferreira de Vasconcelos Carvalho R, Nocete Aragón I, Sanz-Arangué Ávila B, Campos del Portillo R. Hiperfosfatemia durante la renutrición en pacientes con anorexia nervosa grave. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2022;69(9):715-22. DOI: 10.1016/j.endinu.2021.12.004
15. Xie T, Tian P, Wu S, Zhang X, Liu T, Gu Y, et al. Serum phosphate: Does it more closely reflect the true state of acromegaly? *J Clin Neurosci* 2020;71:26-31. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.11.012