



REVISIÓN / REVIEW

Hipofosfatemia

Hypophosphatemia

Pablo Florenzano, MD^a✉.

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 19/05/2025

Aceptado: 07/08/2025

Keywords:

Hipofosfatemia;
Phosphate/Metabolism;
Osteomalacia/Etiology.

Palabras clave:

Hipofosfatemia; FGF23;
Raquitismo/Osteomalacia.

RESUMEN

El fosfato es un mineral esencial para funciones claves como la mineralización ósea y la adecuada función muscular. Su homeostasis está regulada principalmente por la hormona paratiroida (PTH), la vitamina D activa (calcitriol) y el factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF23). La hipofosfatemia puede producir alteraciones esqueléticas como raquitismo u osteomalacia, y síntomas sistémicos como debilidad muscular proximal. Las causas se agrupan en tres mecanismos: redistribución intracelular, disminución de la absorción intestinal y aumento de la excreción renal. El diagnóstico requiere una evaluación estructurada, incluyendo historia clínica, examen físico, estudios de laboratorio y medición de FGF23. El tratamiento depende de la causa, severidad y síntomas. En formas hereditarias como la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), se requiere tratamiento crónico con fosfato oral, calcitriol y eventualmente el uso del anticuerpo monoclonal anti FGF23, burosomab. Un enfoque multidisciplinario y seguimiento estrecho son clave para prevenir complicaciones óseas y sistémicas. El objetivo de esta revisión es reconocer la hipofosfatemia como un trastorno metabólico relevante en la práctica clínica, comprendiendo su fisiopatología, causas, manifestaciones clínicas, diagnóstico y opciones terapéuticas, para optimizar su pesquisa y manejo oportuno.

ABSTRACT

Phosphate is a mineral essential for key functions such as bone mineralization and proper muscle function. Its homeostasis is mainly regulated by parathyroid hormone (PTH), active vitamin D (calcitriol), and fibroblast growth factor 23 (FGF23). Hypophosphatemia can lead to skeletal abnormalities such as rickets or osteomalacia, and systemic symptoms like proximal muscle weakness. The causes are grouped into three mechanisms: intracellular redistribution, decreased intestinal absorption, and increased renal excretion. Diagnosis requires a structured evaluation, including medical history, physical examination, laboratory studies, and eventually FGF23 measurement. Treatment depends on the cause, severity, and symptoms. In hereditary forms such as X-linked hypophosphatemia (XLH), chronic treatment with oral phosphate, calcitriol, and eventually the anti-FGF23 monoclonal antibody, burosomab, is required. A multidisciplinary approach and close follow-up are key to preventing skeletal and systemic complications. The objective of this review is to recognize hypophosphatemia as a relevant metabolic disorder in clinical practice, understanding its pathophysiology, causes, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic options, in order to optimize its detection and timely management.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: pflorenz@uc.cl



INTRODUCCIÓN

El fósforo es un mineral esencial para múltiples funciones fisiológicas en el organismo. Se encuentra principalmente en forma de fosfato (fósforo unido a 4 átomos de O₂, PO₄³⁻) y desempeña un papel clave en procesos tan diversos como la mineralización de huesos y dientes, la composición estructural de las membranas celulares, la formación de ácidos nucleicos, la señalización intracelular y la producción y transferencia de energía¹.

Aproximadamente el 85% del fósforo corporal total está depositado en el esqueleto, principalmente como cristales de hidroxiapatita. El porcentaje restante se encuentra mayoritariamente dentro de las células, y menos del 1% circula en el plasma. De este fósforo circulante, alrededor de la mitad está en forma libre (inorgánica), mientras que el resto está unido a minerales como calcio y magnesio. En adultos, los niveles normales de fosfato sérico varían entre 2,5 y 4,5 mg/dl (para conversión a unidades del sistema internacional; mg/dl = mmol/l × 3,096). En niños y adolescentes, estos valores son más elevados debido a los requerimientos del crecimiento, y deben interpretarse en relación con el estadio puberal^{1,2}. No existen estudios de buena calidad que estimen en forma confiable la prevalencia poblacional de hipofosfatemia.

REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL FOSFATO

La homeostasis del fósforo en el organismo es regulada por la interacción de hormonas, entre las que destacan la hormona paratiroides (PTH), la vitamina D activa (1,25-dihidroxcolecalciferol (OH)₂D o calcitriol) y el factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF23). Este último es secretado por los osteocitos en respuesta al aumento de los niveles de fosfato y de vitamina D activa. FGF23 actúa reduciendo la reabsorción tubular de fosfato en el túbulo renal proximal y suprimiendo la 1-alfa-hidroxilasa, lo que disminuye la síntesis de calcitriol y, por consiguiente, reduce la absorción intestinal de calcio y fósforo. La elevación persistente de FGF23 se ha asociado a compromiso miocárdico, especialmente en población con enfermedad renal crónica. En este contexto, las concentraciones elevadas de FGF23 se relacionan de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad. La PTH también promueve la excreción renal de fosfato en forma sinérgica con FGF23. En condiciones de disminución mantenida de la ingesta de fosfato, la respuesta fisiológica será una disminución de los niveles circulantes de FGF23, lo que aumentará la reabsorción renal de fosfato hasta valores cercanos a 100%. Adicionalmente, el aumento del nivel de calcitriol determinará un aumento de la absorción intestinal de fosfato, manteniendo niveles normales de fosfato sérico¹⁻³.

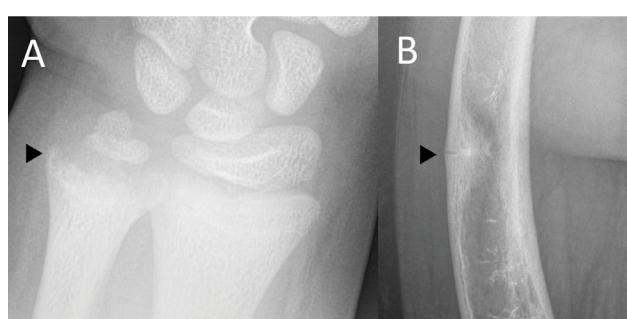
En condiciones en que los mecanismos de compensación se vean sobrepasados, la disminución persistente de la fosfatemia puede

determinar una alteración de la mineralización ósea. Este proceso normalmente implica dos etapas: la síntesis de matriz orgánica (predominantemente colágeno tipo I) por los osteoblastos, y la posterior deposición de cristales de hidroxiapatita sobre esta matriz. Cuando este proceso se altera, puede manifestarse como raquitismo (trastorno de la mineralización y de la estructura a nivel de placa de crecimiento) u osteomalacia (alteración de la matriz ósea fuera de la placa de crecimiento). Además de las alteraciones óseas ya mencionadas, la hipofosfatemia puede provocar manifestaciones clínicas de tipo sistémicas, especialmente cuando el nivel sérico de fosfato desciende significativamente (<1 mg/dl) y se instala de forma aguda. Esto determina la aparición de síntomas musculares debido a la reducción del ATP y del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), lo que compromete la entrega de O₂ a nivel tisular⁴.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPOFOSATEMIA

Clínicamente la hipofosfatemia puede manifestarse por síntomas esqueléticos y/o extra-esqueléticos. En el primer grupo se pueden presentar síntomas asociados al raquitismo, que se manifiesta con deformidades óseas, ensanchamiento metafisario (figura 1A), dolor óseo y retardo del crecimiento. La osteomalacia, en cambio, se caracteriza por dolor esquelético difuso, debilidad muscular y presencia de pseudofracturas (figura 1B).

Las manifestaciones extra-esqueléticas más frecuentes incluyen miopatía proximal, con debilidad progresiva, y en casos severos, afectación de la musculatura lisa con disfagia e íleo. En casos de hipofosfatemia severa y aguda, se pueden agregar manifestaciones tales como encefalopatía, reducción de la contractilidad cardíaca, arritmias y anemia hemolítica^{4,5}.



A: Evidencia de raquitismo activo (ensanchamiento metafisario, con metáfisis deshilachadas y en forma de copa) en niño de 10 años con hipofosfatemia crónica por hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH).

B: Evidencia de pseudofractura (Signo de Loosier) en fémur proximal en paciente de 38 años con hipofosfatemia crónica por XLH.

Figura 1. Raquitismo.

Causas de hipofosfatemia

Las causas de hipofosfatemia pueden clasificarse en tres grandes mecanismos fisiopatológicos (figura 2)^{3,9,10,11}.

a. Redistribución del fosfato hacia el compartimento intracelular:

Este fenómeno suele verse en condiciones agudas, la mayoría de las veces en el contexto intrahospitalario. Se debe al aumento de la acción de la insulina, en el contexto de un estado de depleción del contenido total de fosfato, o de un aumento del pH plasmático, lo que estimula el ingreso de fosfato al intracelular. Las condiciones que se asocian a este mecanismo incluyen: tratamiento de la cetoacidosis diabética o el estado hiperglicémico hiperosmolar (por este motivo se debe monitorizar la fosfatemia durante las primeras 48 horas post inicio de insulinoterapia); como consecuencia de un síndrome de realimentación; síndrome de hueso hambriento; posterior a una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario o terciario; en la alcalosis respiratoria; fases de alta carga proliferativa de leucemias / linfomas y en fase de recuperación de una anemia perniciosa^{3,6}. Finalmente, la hipofosfatemia también puede producirse en pacientes en diálisis, donde el gradiente entre el fosfato sérico y el baño de diálisis provoca una rápida difusión de fosfato hacia el dializado.

b. Disminución en la absorción intestinal

Como se mencionó previamente, en condiciones fisiológicas los mecanismos compensatorios permiten mantener niveles normales de fosfatemia, incluso ante una disminución significativa en la ingesta de fosfato. Sin embargo, si a esta situación se suma un aumento de la excreción intestinal de fosfato o la presencia de hiperparatiroidismo secundario –con la consecuente acción fosfatúrica de la PTH–, puede desarrollarse hipofosfatemia. Las causas más frecuentemente asociadas a este mecanismo son malabsorción intestinal (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica, entre otros), y déficit de vitamina D^{3,7}.

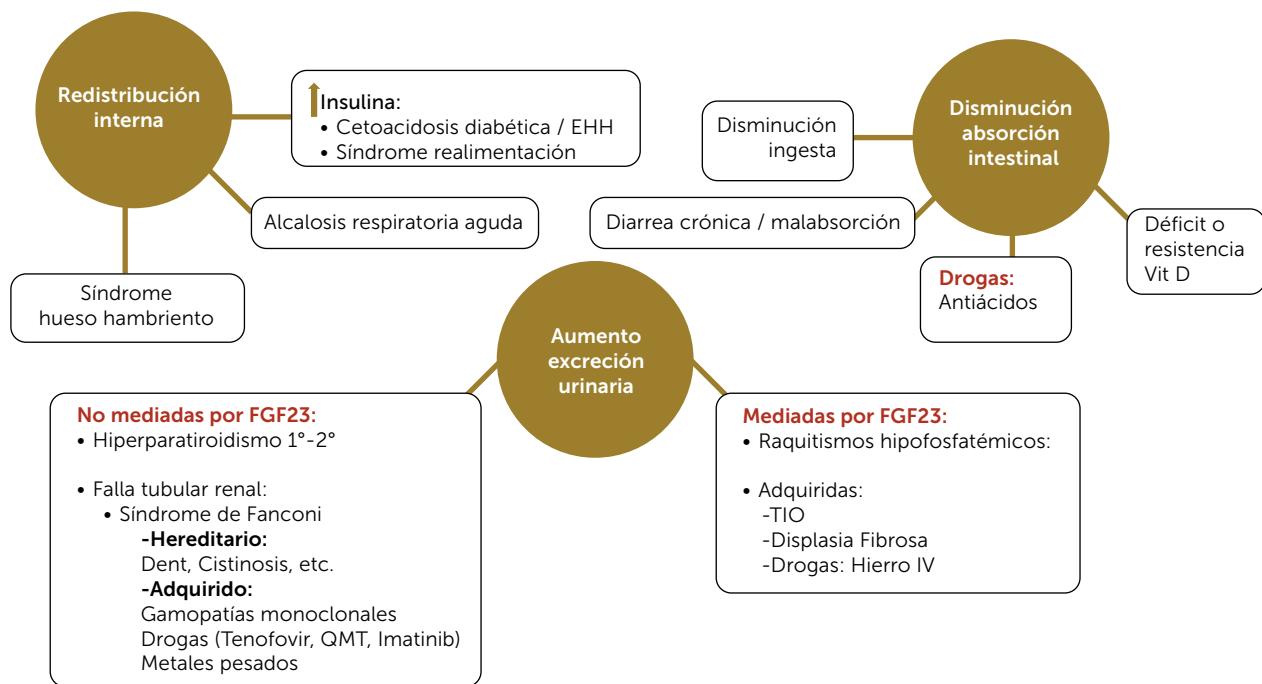
les de fosfatemia, incluso ante una disminución significativa en la ingesta de fosfato. Sin embargo, si a esta situación se suma un aumento de la excreción intestinal de fosfato o la presencia de hiperparatiroidismo secundario –con la consecuente acción fosfatúrica de la PTH–, puede desarrollarse hipofosfatemia. Las causas más frecuentemente asociadas a este mecanismo son malabsorción intestinal (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica, entre otros), y déficit de vitamina D^{3,7}.

c. Aumento de la excreción renal de fosfato

Dentro de este grupo de condiciones podemos dividir las causas en aquellas independientes y dependientes de la acción de FGF23:

- Causas independientes de FGF23:** En este primer grupo destacan las mediadas por la acción fosfatúrica de PTH (hiperparatiroidismo primario o secundario), o por defectos tubulares primarios. Estos últimos pueden manifestarse como una disfunción proximal generalizada, como en el síndrome de Fanconi, el cual puede ser secundario a enfermedades genéticas (por ejemplo, cistinosis nefropática), o adquirido (por intoxicación por metales pesados, uso de fármacos como el tenofovir, o gamapatías monoclonales, entre otros). También pueden presentarse pérdidas urinarias aisladas de fosfato como en el raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, causados por mutaciones del co-transportador NaPi2c^{3,8,11}.

- Causas mediadas por FGF23:** Estas incluyen principalmente formas genéticas conocidas como raquitismos hipofosfatemí-



Abreviaciones: EHH: estado hiperglicémico hiperosmolar; QMT: Quimioterapia; TIO: *Tumor Induced Osteomalacia*.

Figura 2. Causas de hipofosfatemia según mecanismo fisiopatológico.

cos hereditarios. La más frecuente es la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH, por sus siglas en inglés) causadas por mutaciones inactivantes del gen *PHEX*, con una prevalencia estimada de 1 cada 20 000 personas. También se incluyen formas menos frecuentes como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (mutaciones en *FGF23*) y recesivo (mutaciones *DMP1* o *ENPP1*). Las causas adquiridas incluyen la osteomalacia inducida por tumor (TIO, por sus siglas en inglés), donde pequeños tumores mesenquimáticos que se pueden encontrar en cualquier parte del organismo, especialmente en extremidades, pueden producir *FGF23* en forma autónoma. Otras causas de hipofosfatemia mediadas por *FGF23* son la displasia fibrosa en el contexto del síndrome de McCune-Albright y el uso de hierro carboximaltosa IV^{3,8,11}.

Evaluación diagnóstica de un paciente hipofosfatémico^{3,4,8,9}

El abordaje diagnóstico debe comenzar con una historia clínica detallada y la exclusión de causas clínicamente evidentes, como pueden ser las causas mencionadas de presentación aguda intra-hospitalaria (figura 3). Adicionalmente, la historia debe ir dirigida a buscar antecedentes familiares de condiciones hereditarias y del tiempo de evolución de la hipofosfatemia, con énfasis en la búsqueda de consecuencias clínica de un raquitismo hereditario (talla baja, deformidad de extremidades, historia de patología

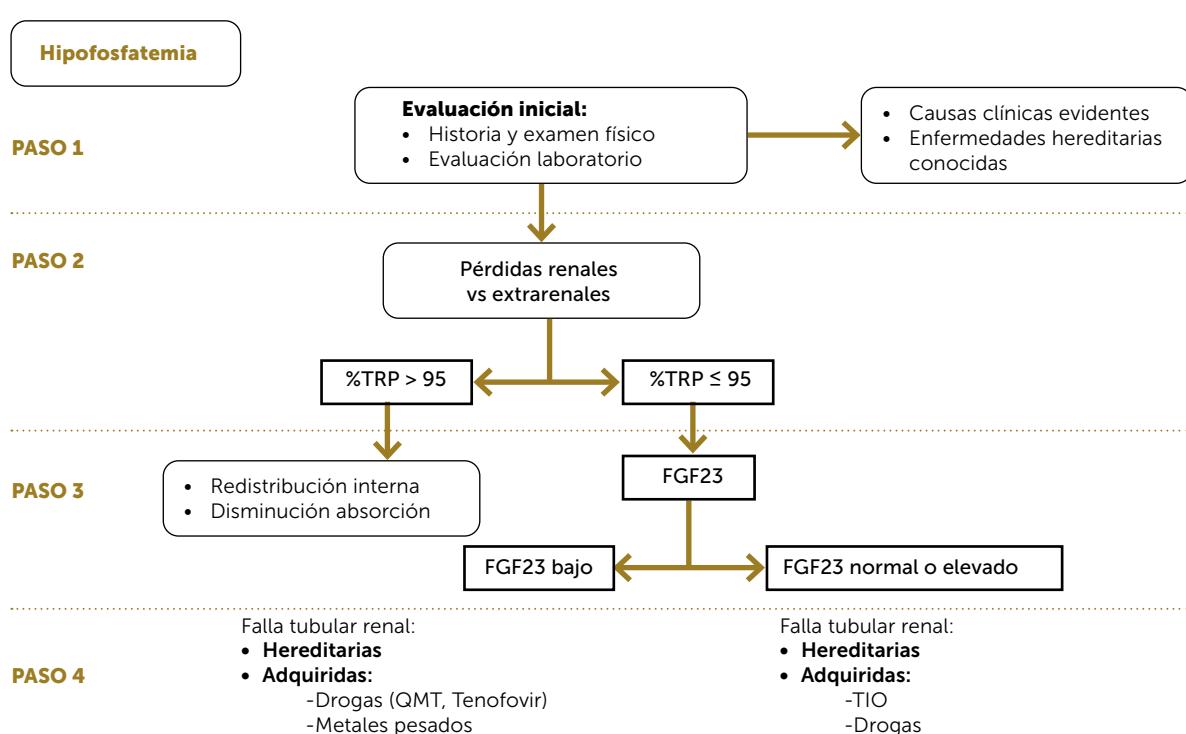
dental significativa). También es importante preguntar por exposición a fármacos como antivirales o uso de fierro IV, además de la historia de síntomas digestivos como diarrea crónica o malabsorción.

El examen físico inicial debe ser dirigido a objetivar signos de hipofosfatemia (miopatía de predominio proximal) y a descartar causas posibles como osteomalacia tumoral (tumores palpables en cualquier lugar, desde la cabeza hasta la punta de los pies), síndrome de McCune Albright (manchas hiperpigmentadas "café con leche").

El laboratorio inicial debe ir dirigido a confirmar que la hipofosfatemia será persistente y descartar causas frecuentes de hipofosfatemia, como son el déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo primario/secundario.

Si pese a realizar los pasos anteriormente señalados, la etiología no ha sido precisada, se debe objetivar el manejo renal del fosfato, de manera de diferenciar entre pérdidas renales y otros mecanismos. Esto se puede hacer mediante el cálculo del porcentaje de reabsorción tubular de fósforo (TRP %):

$$\% \text{ TRP} = 1 - (\text{P orina} \times \text{Creatinina plasma} / \text{P plasma} \times \text{creatinina}) \times 100$$



Abreviaciones: % TRP: % reabsorción tubular de fosfato; QMT: quimioterapia; TIO: tumor induced osteomalacia.

Figura 3. Aproximación a un paciente hipofosfatémico.

Un valor de TRP <95%, en contexto de un paciente hipofosfatémico, sugiere una pérdida renal inapropiada de fosfato. En estos casos, si no hay evidencia de disfunción tubular proximal (acidosis metabólica, alteración de electrolitos plasmáticos, hipercalciuria o evidencia de pérdida inapropiada de otros solutos urinarios), se debe plantear una causa mediada por FGF23. Si está disponible la medición plasmática de FGF23, permite confirmar el diagnóstico de este mecanismo con un valor >27 pg/ml¹¹.

Los pacientes con un síndrome de Fanconi deben ser referidos a nefrología para continuar su estudio etiológico. En pacientes con causas de hipofosfatemia mediadas por FGF23, con evidencia de un posible raquitismo hereditario, se debe plantear la confirmación genética (panel de raquitismos hereditarios). En pacientes con sospecha de TIO, es fundamental un examen físico dirigido y, si no se identifica el tumor, realizar estudios de imagen avanzados como PET/CT con análogos de somatostatina con adquisición de imágenes desde la cabeza hasta la punta de dedos de manos y pies¹².

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipofosfatemia depende de la etiología, la severidad de la hipofosfatemia y la presencia de síntomas y signos clínicos. En hipofosfatemia mayor a 1 mg/dl, sin síntomas, la mayoría de las veces basta con corregir la causa subyacente. En casos de hipofosfatemia sintomática o condiciones hereditarias crónicas, donde la causa no es corregible, se deben iniciar estrategias de suplementación de fosfato.

Las alternativas son las siguientes:

Vía oral: Es la forma más utilizada de suplementación de fosfato. Se deben iniciar los aportes con dosis de fósforo elemental de 20-40 mg/kg/día, divididas en 3 a 4 dosis, en forma de sales de fosfato de sodio y potasio (relación 2:1). Se debe asociar calcitriol (0,25-1,5 µg/día) para potenciar la absorción intestinal, especialmente en aquellas condiciones mediadas por acción de FGF23, en las cuales la activación endógena de calcitriol se ve limitada^{3,4,8}.

Vía intravenosa: Reservada para casos sintomáticos graves, menor a 1 mg/dl, o en pacientes sin posibilidad de uso de fosfato oral. Se administra 0,2-0,5 mmol/kg cada 6-8 horas, con monitoreo estricto de electrolitos y función renal. La formulación más ampliamente disponible es fosfato monopotásico al 15% donde 1 ampolla equivale a 11 mmol de fosfato. Se debe suspender al alcanzar niveles >1,5 mg/dl, monitorizando fosfato, calcio y magnesio en forma cercana. Está contraindicado en presencia de hipocalcemia^{1,6} concomitante, por riesgo de inducir arritmias ventriculares.

Manejo etiológico específico

- **TIO:** El pilar del tratamiento es la resección amplia del tumor mesenquimático fosfatúrico, lo que logra la remisión bioquímica en días y resolución de síntomas en semanas a meses. En casos de tumores no identificables o resecables, se deben mantener en tratamiento crónico con fosfato y calcitriol, con vigilancia imagenológica de aparición del tumor causante¹³.

- **XLH:** Requiere tratamiento crónico con aporte oral de sales fosfato oral y calcitriol, buscando niveles límite-bajo de fosfato sérico, normalización de la evidencia de raquitismo/ osteomalacia activa y normalización de la curva de crecimiento en niños. Se debe prestar atención a la aparición de complicaciones del tratamiento, como hiperparatiroidismo secundario/terciario y nefrocalcinosi^{14,15} (figura 4). Se debe complementar el tratamiento con un enfoque multidisciplinario, haciendo énfasis en la rehabilitación física y en el manejo del dolor.

En casos de respuesta inadecuada a tratamiento convencional, se debe considerar el uso del anticuerpo monoclonal anti-FGF23, burosomab, aprobado en EE.UU. y Europa para el tratamiento de XLH y TIO¹³⁻¹⁵.

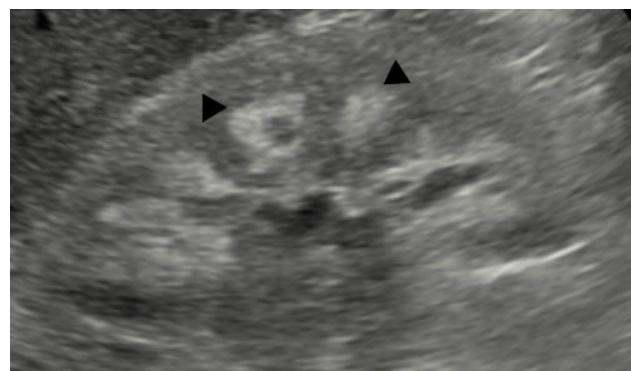


Figura 4. Evidencia de nefrocalcinosi en ultrasonido en paciente de 33 años con XLH, tratado crónicamente con sales de fosfato y calcitriol.

CONSIDERACIONES FINALES

- La hipofosfatemia, aunque a menudo subestimada, puede tener consecuencias clínicas severas si no es tratada adecuadamente.
- Se debe sospechar hipofosfatemia ante deformidades de extremidades inferiores, talla baja, debilidad muscular inexplicada, pseudofracturas o dolor óseo difuso.
- Su diagnóstico requiere una evaluación ordenada y estructurada de las distintas causas de hipofosfatemia, diferenciándolas según el mecanismo fisiopatológico subyacente: redistribución intracelular, disminución de la absorción intestinal y pérdidas uri-

narias de fosfato. Estas a su vez, pueden clasificarse en mediadas o no por acción de FGF23.

-El manejo de la hipofosfatemia dependerá de su severidad y de su etiología, siempre buscando resolver las causas subyacentes reversibles.

-Las formas crónicas de hipofosfatemia requieren un enfoque multidisciplinario, incluyendo aportes de fosfato asociado a calcitriol, terapia de rehabilitación física y control de efectos adversos del tratamiento convencional. En causas mediadas por FGF23, puede considerarse el uso de anticuerpo monoclonal anti-FGF23.

Conflictos de interés:

Pablo Florenzano ha recibido fondos institucionales de investigación de Ultragenyx y ha participado en comités asesores de Kyowa Kirin y Ultragenyx.

Consideraciones éticas:

Las imágenes clínicas utilizadas en este manuscrito han sido debidamente anonimizadas, sin contener información que permita la identificación de los pacientes. Su uso se realizó con fines exclusivamente científicos y educativos, en conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las normativas locales vigentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(3):136-148. doi: 10.1038/ncpneph0124.
2. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:17-25. doi: 10.1152/physiol.00034.2008.
3. Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, Fukumoto S, Collins MT, Minisola S, et al. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):163-174. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7.
4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, et al. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):128-142. doi: 10.1007/s00223-020-00691-6.
5. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.
6. Veauthier B, Levy-Grau B. Diabetic Ketoacidosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* 2024;110(5):476-486.
7. Columbu C, Rendina D, Gennari L, Pugliese F, Carnevale V, Salcuni AS, et al. Phosphate metabolism in primary hyperparathyroidism: a real-life long-term study. *Endocrine.* 2025;88(2):571-580. doi: 10.1007/s12020-025-04173-3.
8. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-1388. doi: 10.1002/jbmr.340. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2015;30(2):394.
9. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):696-706. doi: 10.1210/jc.2011-1319.
10. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53-R77. doi: 10.1530/ERC-11-0006.
11. Hartley IR, Gafni RI, Roszko KL, Brown SM, de Castro LF, Saikali A, et al. Determination of FGF23 Levels for the Diagnosis of FGF23-Mediated Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2174-2185. doi: 10.1002/jbmr.4702.
12. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, Corsi A, Colangelo L, Scillitani A, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev.* 2023;44(2):323-353. doi: 10.1210/endrev/bnac026.
13. Jan de Beur SM, Minisola S, Xia WB, Abrahamsen B, Body JJ, Brandi ML, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor-induced osteomalacia. *J Intern Med.* 2023;293(3):309-328. doi: 10.1111/joim.13593.
14. Ali DS, Carpenter TO, Imel EA, Ward LM, Appelman-Dijkstra NM, Chaussain C, et al. X-Linked Hypophosphatemia Management in Children: An International Working Group Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(7):2055-2070. doi: 10.1210/clinem/dgaf093.
15. Khan AA, Ali DS, Appelman-Dijkstra NM, Carpenter TO, Chaussain C, Imel EA, et al. X-Linked Hypophosphatemia Management in Adults: An International Working Group Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(8):2353-2370. doi: 10.1210/clinem/dgaf170.