

Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso

Hypophosphataemia after intravenous iron administration

Nicolás Alcalá Rivera, Anxela Crestelo Vieitez, María del Mar García Andreu, Fabiola Díez Massó, Martín Gericó Aseguinolaza, Raúl Martínez Murgui, Paula Aragonés Pequerul, Isabel Fiteni Mera, Santiago Rubio Félix, Jesús Díez-Manglano.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza.

ABSTRACT

Introduction: Intravenous iron administration is a frequent procedure in wards and day-hospitals due to the existence of new pharmacological preparations and more therapeutic indications. Hypophosphatemia has been observed as an adverse effect.

Objective: Determining the incidence, severity and factors associated with the occurrence of hypophosphatemia in patients who received intravenous iron.

Patients and methods: Prospective cohort study that included patients from Internal Medicine ward and day-hospital, who received an intravenous iron preparation. We measured serum phosphorus levels before and after iron administration, and studied the factors associated with the occurrence of hypophosphatemia. A follow-up of the patients was carried out for a year.

Results: We included 85 patients with a mean age of 73.5 years. Hypophosphatemia was detected in 17 (20%), and 94.1% of them have received ferric carboxymaltose. Female gender was associated with hypophosphatemia (HR 4.847, 95%CI 1.275-18.423; $p=0.021$). The occurrence of hypophosphatemia was not associated with mortality or hospitalization after one-year follow-up.

Conclusions: Hypophosphatemia after with intravenous iron administration is a frequent adverse effect, but it is not associated with mortality or hospitalization. Hypophosphatemia could be associated with female gender, but we need more studies to confirm this association.

Keywords: phosphorus, ferric carboxymaltose, iron sucrose, hypophosphatemia.

RESUMEN

Introducción: La administración de hierro intravenoso es un procedimiento cada vez más frecuente en plantas de hospitalización y hospitales de día debido a la aparición de nuevos preparados y a la ampliación de indicaciones terapéuticas de los mismos. Como efecto adverso se ha observado la aparición de hipofosfatemia.

Objetivos: Determinar la incidencia, gravedad, y factores relacionados con la aparición de hipofosfatemia en los pacientes a los que se les administró hierro intravenoso.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes prospectivo de pacientes de la planta de Medicina Interna o el Hospital de día, que recibieron una formulación de hierro intravenoso. Se analizaron los niveles de fósforo antes y después de la administración del preparado, y los factores asociados con la aparición de hipofosfatemia. Se hizo un seguimiento de un año.

Resultados: Incluimos 85 pacientes con una edad media de 73,5 años. Se observó hipofosfatemia en 17 (20%) pacientes y de ellos el 94,1% recibieron hierro carboximaltosa. El único factor asociado con la hipofosfatemia fue el sexo femenino (HR 4,847, IC95% 1,275-18,423; $p=0,021$). La aparición de hipofosfatemia no se asoció con la hospitalización o la muerte en el año posterior.

Conclusiones: La hipofosfatemia relacionada con la administración de hierro intravenoso es un evento frecuente a tener en cuenta en la práctica médica diaria, sin embargo, no se ha relacionado con un aumento de la mortalidad ni de los reingresos. El sexo femenino podría ser un factor de riesgo añadido. Se necesitan estudios más amplios para confirmar este hallazgo.

Palabras clave: fósforo, hierro carboximaltosa, hierro sacarosa, hipofosfatemia.

INTRODUCCIÓN

El déficit de hierro es frecuente en enfermedades crónicas como la insuficiencia cardiaca y comporta peor pronóstico¹. Además el uso de medicamentos como los anticoagulantes conlleva pérdidas sanguíneas crónicas que provocan anemia ferropénica. El hierro oral es mal tolerado y con frecuencia no es absorbido en el intestino y es necesario usar hierro parenteral. Los hierros sacarosa y carboximaltosa son los preparados en administración intravenosa utilizados con más frecuencia en España.^{2,3}

En los ensayos clínicos con hierro sacarosa se han observado con frecuencia reacciones locales en el lugar de inyección, disgeusia, alteración de la presión arterial, náuseas y con menos frecuencia reaccio-

nes de hipersensibilidad, sofocos y flebitis². El hierro carboximaltosa es un fármaco seguro y fácil de manejar, pero también puede tener efectos indeseables, como reacciones de hipersensibilidad, cefalea, mareo, sofoco, náuseas, exantema y alteraciones de las transaminasas y del fósforo³. Algunos de ellos son poco sintomáticos, pueden pasar inadvertidos y ser potencialmente graves. Por ello hay que tener un alto grado de sospecha y descartar su aparición. La hipofosfatemia transitoria se considera un efecto muy frecuente. Sin embargo, todavía son escasos los datos sobre el momento de su aparición, la gravedad asociada y su duración⁴. La hipofosfatemia aguda altera el metabolismo energético y el intercambio tisular de oxígeno, provocando síntomas inespecíficos como mialgias, astenia o náuseas.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos.

| | Total (N=85) | Con hipofosfatemia (n=17) | Sin hipofosfatemia (n=68) | p |
|--------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| Edad (años) | 75,3 (13,4) | 77,2 (14,5) | 74,8 (13,2) | 0,786 |
| Mujeres | 43 (50,6) | 13 (76,5) | 30 (44,1) | 0,017 |
| Hierro intravenoso previo | 30 (35,3) | 8 (47,1) | 22 (32,4) | 0,256 |
| Institucionalizado | 9 (7,6) | 3 (17,6) | 6 (8,8) | 0,290 |
| Comorbilidades | | | | |
| Diabetes mellitus | 30 (35,3) | 6 (35,3) | 24 (35,3) | 1,000 |
| Dislipemia | 45 (52,9) | 8 (47,1) | 37 (54,4) | 0,587 |
| Hipertensión arterial | 45 (52,9) | 8 (47,1) | 37 (54,4) | 0,212 |
| Cardiopatía isquémica | 21 (25,0) | 2 (12,5) | 19 (27,9) | 0,199 |
| Fibrilación auricular | 33 (38,8) | 6 (35,3) | 27 (39,7) | 0,738 |
| Insuficiencia cardiaca | 47 (55,3) | 6 (35,3) | 41 (60,3) | 0,064 |
| Enfermedad arterial periférica | 5 (5,9) | 1 (5,9) | 4 (5,9) | 1,000 |
| Enfermedad cerebrovascular | 15 (17,6) | 3 (17,6) | 12 (17,6) | 1,000 |
| Demencia | 25 (29,4) | 6 (35,3) | 19 (27,9) | 0,552 |
| EPOC | 19 (22,4) | 3 (17,6) | 16 (23,5) | 0,603 |
| Insuficiencia renal crónica | 47 (55,3) | 10 (58,8) | 37 (54,4) | 0,747 |
| Índice de Charlson | 6,4 (2,9) | 5,9 (3,0) | 6,6 (2,8) | 0,376 |
| Índice PROFUND | 5,0 (4,4) | 6,5 (5,1) | 4,6 (4,2) | 0,129 |
| Hierro administrado | | | | |
| Hierro sacarosa | 20 (23,5) | 1 (5,9) | 19 (27,9) | 0,055 |
| Hierro carboximaltosa | 65 (76,5) | 16 (94,1) | 49 (72,1) | |
| Fósforo previo al hierro IV | 3,46 (0,53) | 3,37 (0,62) | 3,48 (0,51) | 0,453 |
| Fósforo posterior al hierro IV | 3,14 (0,69) | 2,03 (0,26) | 3,41 (0,44) | <0,001 |
| Ingreso durante el año | 42 (49,4) | 7 (41,2) | 35 (51,5) | 0,448 |
| Muerte al año | 15 (17,6) | 5 (29,4) | 10 (14,7) | 0,155 |

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
IV: Intravenoso

En casos graves puede llegar a causar síntomas neurológicos graves como letargia, confusión, convulsiones o parálisis e incluso hemólisis y rhabdomiólisis.

En España se han comunicado casos esporádicos de hipofosfatemia tras tratamiento con hierro intravenoso y un estudio de cohortes encontró una prevalencia del 58% con hierro carboximaltosa⁵⁻⁷. La prescripción cada día más generalizada de hierro intravenoso y el poco conocimiento entre los clínicos de este efecto secundario hace necesario profundizar en su investigación.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de hipofosfatemia en los pacientes a los que se les administra formulación de hierro endovenosa, los factores asociados con su aparición, y su repercusión de las hospitalizaciones y mortalidad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

En un estudio observacional, prospectivo y de cohortes se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con hierro intravenoso durante el ingreso hospitalario o en hospital de día. Se excluyeron los pacientes en diálisis, los que tenían hipofosfatemia antes de la administración del hierro y los que estaban en tratamiento con suplementos

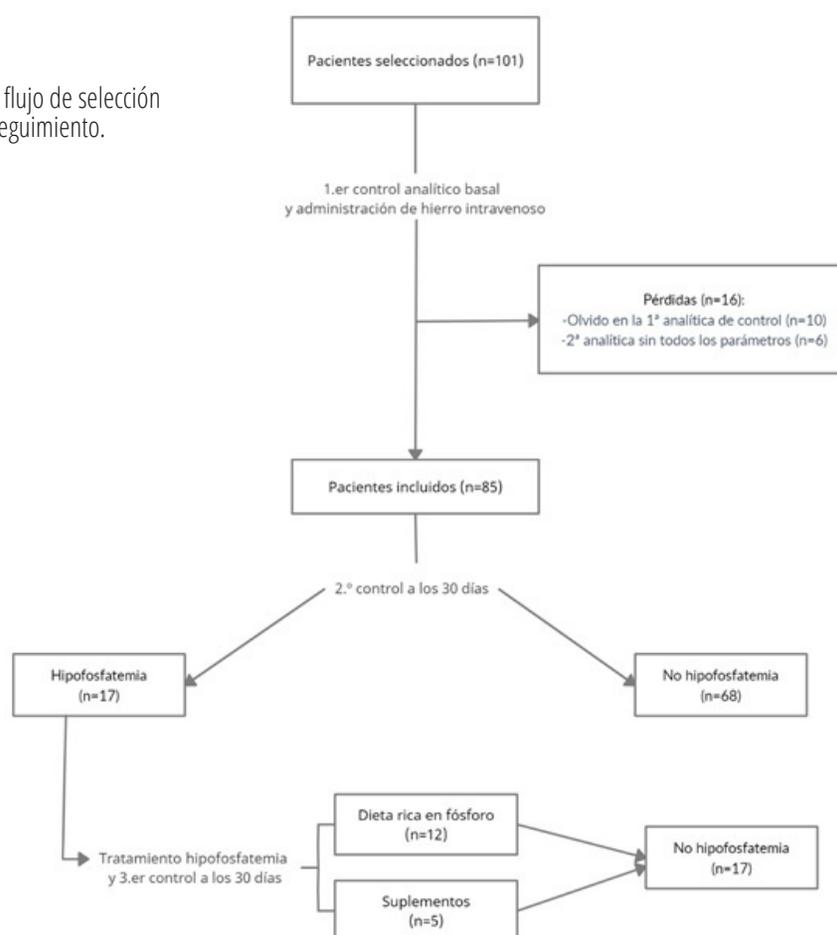
de fósforo. La decisión de prescribir hierro intravenoso, la dosis y la duración del tratamiento dependió del criterio clínico del médico responsable del paciente. Una vez tratados, se realizó un seguimiento de los pacientes y un análisis de sangre con determinación de fósforo a los 30 días de la administración de hierro.

Mediciones

Se recogieron datos de edad, sexo, administración previa de hierro intravenoso, tipo de hierro intravenoso administrado previo al estudio, número de infusiones previas de hierro, tipo y dosis, comorbilidades y tratamiento con fármacos que influyen en el metabolismo fosfocálcico, así como mortalidad y reingresos al año. Antes de la administración intravenosa de hierro se determinaron los niveles sanguíneos de hemoglobina, fosfato, vitamina D, hormona paratiroidea, creatinina, filtrado glomerular estimado con la ecuación CKD-EPI, calcio sérico, hierro sérico, ferritina, índice de saturación de transferrina y magnesio, y se repitieron a los 30 días. Se definió hipofosfatemia como niveles de fósforo inferiores a 2,5 mg/dL. En los pacientes que la presentaron se instauró tratamiento sustitutivo si era necesario y se reevaluó 30 días después.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y catalogado como estudio post-autorización de seguimiento prospectivo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con código NAR-HIE-2019-01.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes y seguimiento.



Análisis estadístico

Se comprobó si las variables continuas seguían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) si siguen una distribución normal o como mediana (rango intercuartílico) en caso contrario, y las cualitativas como frecuencia absoluta (porcentaje). Las variables cuantitativas se compararon con el test de Student si seguían una distribución normal y con el test de Mann-Whitney en caso contrario. Las variables cualitativas se compararon con el test de Chi-cuadrado. Para determinar los factores asociados con la aparición de hipofosfatemia se construyó un modelo de regresión logística incluyendo las variables con una $p < 0,1$ en el análisis univariante. La significación estadística se estableció como $p < .05$. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 15.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de inclusión de pacientes. Finalmente, se incluyeron 85 pacientes, 43 mujeres y 42 hombres, con una edad media de 75 (13) años. A 30 pacientes (35%) ya se les había administrado hierro intravenoso con anterioridad.

Las características de los pacientes se presentan en la tabla 1. Las enfermedades más frecuentes eran la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, la insuficiencia renal, la diabetes, la dislipemia, la demencia

y la EPOC. El motivo más frecuente para utilizar hierro intravenoso fue la falta de respuesta al hierro oral. En el 76,5% de los pacientes se administró hierro carboximaltosa y en el resto hierro sacarosa. Las dosis más frecuentemente utilizadas fueron 1.000 mg de hierro carboximaltosa y 200 mg de hierro sacarosa, respectivamente. La media del valor de fósforo en sangre fue 3,46 (0,53) mg/dL.

En el control analítico a los 30 días de la administración intravenosa de hierro, 17 (20%) pacientes desarrollaron hipofosfatemia con un valor medio de 2,03 (0,26) mg/dL. De ellos, 13 fueron mujeres y a 16 se les había administrado hierro carboximaltosa. Ningún paciente notificó síntomas. A 12 de estos pacientes se les prescribió exclusivamente un régimen dietético rico en fósforo, y 5 fueron tratados con suplementos orales de fósforo. Tras 30 días de seguimiento, se realizó control post-tratamiento y todos ellos obtuvieron valores de fósforo en rango de normalidad con una media de 3,04 (0,54) mg/dL.

En el análisis de regresión logística, la única variable que se relacionó con la aparición de hipofosfatemia fue ser mujer (HR 4.847, IC 95%: 1.275-18.423, $p=0.021$). Otras variables incluidas como la edad ($p=0,392$), la infusión previa de hierro ($p=0,431$) y la insuficiencia renal ($p=0,892$) no se asociaron con el desarrollo de hipofosfatemia.

Se observó una tendencia, aunque no significativa, hacia la asociación del uso de hierro carboximaltosa con la aparición de hipofosfatemia (HR 9.319, IC95%0.965-89.956, $p=0.054$).

Tras un seguimiento durante un año fallecieron 15 (17,6%) pacientes, 5 (29,4%) con hipofosfatemia y 10 (14,7%) sin ella ($p=0,155$) e ingresaron en el hospital por cualquier causa 42 (49,4%) pacientes, 7 (41,2%) con hipofosfatemia y 35 (51,5%) sin ella ($p=0,448$).

DISCUSIÓN

El hallazgo más relevante de nuestro estudio es que la hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso es frecuente pero no se asocia con un aumento en la mortalidad y la hospitalización.

Hemos detectado hipofosfatemia en uno de cada 5 pacientes. Otras series la han observado entre el 13 y el 74% de las ocasiones en las que se administra hierro intravenoso⁸⁻¹¹. Esta variabilidad podría justificarse por el diferente perfil de los pacientes incluidos en los estudios y por el diseño de los mismos. Aunque todos los estudios analizan la hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso, existe mucha variabilidad entre ellos en los criterios de inclusión de pacientes, en cuanto a las patologías por las que se indica la administración del fármaco, en los tipos de hierro administrado que se analizan o se comparan, en la definición de hipofosfatemia (niveles inferiores a 2 mg/dL o inferiores 2,5 mg/dL) y en el momento en el que se determinan los niveles de fósforo tras la administración. Esto último especialmente, al tratarse de un efecto en la mayor parte de los casos transitorio, puede influir significativamente en la variabilidad observada.

Se ha descrito la aparición de hipofosfatemia tras la administración de cualquier hierro intravenoso. Sin embargo, en las revisiones sistemáticas se ha observado una mayor frecuencia de aparición con la utilización de hierro carboximaltosa¹²⁻¹³. En nuestro estudio la hipofosfatemia fue 5 veces más frecuente con hierro carboximaltosa que con hierro sacarosa. Por ello, consideramos que hay que tener un alto índice de sospecha y vigilar la posible aparición de hipofosfatemia cuando se utiliza la carboximaltosa.

El efecto más observado es una reducción transitoria del fósforo y una recuperación completa de su concentración tras suspender la administración de ferroterapia intravenosa^{9,10}. La concentración sérica de fosfato disminuye aproximadamente entre 2-4 semanas tras la administración del hierro. Nosotros hicimos dos determinaciones, a los 30 días y post-tratamiento en caso de hipofosfatemia grave, por lo que no podemos concluir el tiempo medio de instauración, si bien en un 20% estaba presente a los 30 días. Aunque este efecto es transitorio se ha comunicado que la hipofosfatemia puede persistir hasta 3 meses en el 45% de los pacientes.^{12,14}

En la hipofosfatemia asociada a hierro carboximaltosa raramente se han observado síntomas asociados. En nuestro estudio la hipofosfatemia fue un hallazgo analítico y los pacientes no comunicaron síntomas. En la revisión sistemática de Glaspy *et al.* se concluyó que la hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso no da síntomas o los síntomas son muy leves, fundamentalmente fatiga o astenia.¹⁴

Hemos observado una relación entre el sexo femenino y una mayor aparición de hipofosfatemia. No hemos encontrado esta asociación en la literatura, pero este dato debe ser interpretado con cautela dadas las limitaciones de nuestro trabajo, y debe ser analizado en más

estudios prospectivos. No hemos encontrado otros factores asociados. Aunque la aparición de la hipofosfatemia se ha relacionado con la hipofosfatemia previa, la insuficiencia renal crónica, el tipo de hierro administrado y la dosis ajustada por peso de hierro administrada, algunos metanálisis no han encontrado este efecto.^{12,15}

Aunque existen casos graves de hipofosfatemia tras infusión de hierro intravenoso, los estudios actuales muestran que la gravedad a corto plazo es anecdótica¹⁶⁻¹⁸. En cuanto a la repercusión real de la hipofosfatemia, nuestros resultados de mortalidad e ingresos en el seguimiento posterior de los pacientes durante un año señalan que se trata de un efecto secundario que, aunque es frecuente, no suele conllevar gravedad ni un aumento de mortalidad o morbilidad que requiera ingreso hospitalario. Se necesitan estudios prospectivos que ayuden a esclarecer tanto la severidad y la duración de la hipofosfatemia como su repercusión real analizando mortalidad e ingresos.

El aumento de secreción de la *fibroblast growth factor 23* (FGF23) provoca hipofosfatemia al aumentar la fosfaturia mediante el descenso de vitamina D, que causa hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario¹⁹. En estudios clínicos, la deficiencia de hierro se asocia con la elevación de los niveles de FGF23 lo cual podría explicar por qué en pacientes con anemia ferropénica más severa, desarrollar hipofosfatemia es más frecuente que en pacientes que no padecen esta patología.²⁰

Una fortaleza de nuestro estudio es el seguimiento durante un año valorando la influencia de la hipofosfatemia en la mortalidad y la hospitalización tras la administración del hierro intravenoso. Sin embargo, también tiene limitaciones. En primer lugar, es un estudio unicéntrico y con un número limitado de pacientes. En segundo lugar, la utilización de hierro carboximaltosa fue mucho más frecuente que otras formas galénicas del hierro intravenoso, pero esto refleja la práctica clínica más frecuente en el momento actual.

En conclusión, el tratamiento con hierro intravenoso, especialmente la formulación carboximaltosa, es ahora un tratamiento estándar en diversas enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, la anemia o la insuficiencia renal. Su uso cada vez más frecuente debe ponernos sobre aviso en cuanto a vigilar sus posibles efectos secundarios, sobre todo aquellos que pueden pasar desapercibidos, como es el caso de la hipofosfatemia.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

Este estudio no ha recibido ninguna financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beale AN, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2019; 6: e001012.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Venofer 20 mg/ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/64000/FichaTecnica_64000.html. Acceso 21 de octubre de 2023.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ferinject 50 mg/ml dispersión inyectable y para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69771/FichaTecnica_69771.html. Acceso 21 de octubre de 2023.
4. Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2015; 2015: 468675.
5. Barea Mendoza JA, Gredilla Zubiría I, González Olmedo J, Mateo Alvarez S. Hipofosfatemia, una reacción adversa poco conocida del hierro intravenoso. *Med Clin (Barc)* 2014; 143: 284-5.
6. Gómez Rodríguez S, Castro Ramos JC, Abreu Padín C, Gómez Peralta F. Hipofosfatemia severa por hierro intravenoso en paciente intervenida de bypass gástrico. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66: 340-2.
7. Sánchez González R, Ternavasio-de la Vega HG, Moralejo Alonso L, Inés Revuelta S, Fuertes Martín A. Hipofosfatemia asociada a la administración intravenosa de hierro carboximaltosa en pacientes con anemia ferropénica. Un efecto secundario frecuente. *Med Clin (Barc)* 2015; 145: 108-11.
8. Prats M, Font R, García C, Cabré C, Jarrod M, Vea AM. Effect of ferric carboxymaltose on serum phosphate and C-terminal FGF23 levels in non-dialysis chronic kidney disease patients: post-hoc analysis of a prospective study. *BMC Nephrol*. 2013;14:167.
9. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose (750 mg) in the treatment of iron deficiency anemia: two randomized, controlled trials. *Anemia*. 2012:172104.
10. Hussain I, Bhojroo J, Butcher A, Koch TA, He A, Bregman DB. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus iron dextran in patients with iron deficiency anemia. *Anemia*. 2013:169107.
11. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. 2022;154:116202.
12. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA; Wolf M et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside - a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87: 2256-73.
13. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, Primas C, Lindgren S, Thomsen LL, et al. Hypophosphatemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomized clinical trial. *Gut* 2023;72:644-53.
14. Glaspy JA, Wolf M, Strauss WE. Intravenous iron-induced hypophosphatemia: an emerging syndrome. *Adv Ther*. 2021;38:3531-49.
15. Bellos I, Frountzas M, Pergialotis V. Comparative risk of hypophosphatemia following the administration of intravenous iron formulations: a network meta-analysis. *Trans Med Rev* 2020; 34: 188-94.
16. Anand G, Schmid C. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2016219160.
17. Blazevic A, Hunze J, Boots JMM. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *Neth J Med* 2014; 72: 49-53.
18. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:435.e1-7.
19. Mehta R, Cai X, Hodakowski A, Lee J, Leonard M, Ricardo A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Anemia in the chronic renal insufficiency cohort study. *CJASN* 2017; 12: 1795-1803.
20. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:2332-7.