

# Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso: Causas, consecuencia y profilaxis

Héctor Meijide Míguez<sup>1</sup>, Manuel Muñoz Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Quironsalud. A Coruña.

<sup>2</sup> Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga.

En 2019, el análisis de datos de 204 países reveló que había  $\approx 1.800$  millones de casos de anemia en todo el mundo, con una prevalencia puntual estandarizada por edad del  $\approx 23\%$ <sup>1</sup>. A nivel mundial, la deficiencia de hierro (DH) es responsable de la mayoría de los casos de anemia (hombres: 66%, mujeres: 57%)<sup>1</sup>.

En el ámbito clínico, la prevalencia de DH y anemia ferropénica (AF) es mayor que en la población general, con una gran variabilidad según la patología de base, afectando especialmente a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, cáncer o cirugía bariátrica<sup>2</sup>. La anemia preoperatoria (Hb  $< 13$  g/dL) afecta a un tercio de los pacientes programados para distintos tipos de cirugía mayor (colo-rectal, cardíaca, ortopédica, ginecológica, hepática), con una prevalencia de DH, absoluta o funcional, con o sin anemia, de hasta el 75%<sup>2</sup>.

El manejo de la DH/AF nos enfrenta a tres desafíos: realizar un diagnóstico correcto, encontrar y abordar la causa subyacente, y seleccionar una formulación de hierro oral o parenteral que satisfaga de manera segura las necesidades del paciente.

Respecto al tratamiento de la DH/AF, la administración oral de sales de hierro, especialmente el sulfato ferroso (SF, 80-100 mg de hierro elemental, 1-3 veces al día), constituye la opción terapéutica más comúnmente utilizada. Sin embargo, la biodisponibilidad de las sales de hierro es baja, especialmente para las formulaciones férricas. La absorción se ve aún más afectada cuando se administra a dosis altas (mediante la regulación al alza de los niveles de hepcidina que permanecen elevados durante 24 horas y tienden a reducir la absorción de la siguiente dosis oral de hierro)<sup>3</sup>, o cuando se administra conjuntamente con alimentos o medicamentos (por ejemplo, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones)<sup>2</sup>. Además, es bien conocido que su uso está asociado a frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, debido a la interacción

del hierro no absorbido con los enterocitos. Todo esto puede socavar el cumplimiento del tratamiento y la eficacia del mismo.

Sin embargo, siempre que exista una tolerancia adecuada, se recomiendan las sales de hierro orales para tratar la AF leve o moderada. Éstas deben administrarse una vez al día a dosis bajas (40-50 mg de hierro elemental) o a dosis moderadas (80-100 mg de hierro elemental) en días alternos para maximizar la eficacia sin comprometer la seguridad. Aunque la evidencia disponible se restringe a las mujeres jóvenes, esta modalidad de tratamiento de la DH/AF con hierro oral está siendo ampliamente aceptada, y también se incluye en las guías de práctica clínica recientes.<sup>4</sup>

También disponemos de nuevas formulaciones orales de hierro, como el hierro sucrosomado (HS), con un perfil de eficacia y seguridad mejorado respecto a las sales de hierro convencionales. El HS es una formulación oral que consiste en pirofosfato férrico transportado por una matriz de fosfolípidos y sucrestera (sucrosoma). La absorción intestinal de hierro sucrosomado está mediada por enterocitos y células M, a través de rutas paracelulares y transcelulares, es virtualmente independiente de la hepcidina y se lleva a cabo principalmente como partículas intactas<sup>2</sup>. Estas propiedades farmacocinéticas del hierro sucrosomado<sup>®</sup> dan como resultado una mejor absorción intestinal de hierro, una excelente tolerancia gastrointestinal, incluso a dosis altas (hasta 120 mg Fe elemental/día), y una mayor biodisponibilidad en comparación con las sales de hierro orales.<sup>2</sup>

La evidencia derivada de los estudios clínicos realizados apoya el uso del hierro sucrosomado como una primera opción válida para el tratamiento de DH/AF, especialmente en sujetos que son intolerantes o refractarios a las sales de hierro convencionales. La evidencia más reciente también demuestra la efectividad del hierro sucrosomado, con menor coste y menos efectos secundarios, en ciertas condiciones que gene-

ralmente se tratan con hierro intravenoso (FeIV) en la práctica clínica actual, incluyendo la anemia inflamatoria (e.g., insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal) y la anemia perioperatoria.<sup>5</sup>

En pacientes que presentan intolerancia, contraindicación o refractariedad al hierro oral, inflamación, anemia moderada a grave, pérdida continua de sangre, uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis y/o necesidad urgente de reposición de los depósitos de hierro, la administración de hierro intravenoso (FeIV) representa una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la DH/AF. El bajísimo riesgo de reacciones anafilácticas con formulaciones de FeIV actualmente disponibles ha generalizado su uso, especialmente el de aquellas que permiten la administración de grandes dosis individuales (por ejemplo, carboximaltosa férrica [FCM] o derisomaltosa férrica [FDI]) ya que facilitan enormemente el tratamiento.<sup>4</sup>

No obstante, las reacciones infusión de FeIV son relativamente frecuentes ( $\approx 1/250$  infusiones), aunque suelen ser leves y autolimitadas, y no deben interpretarse como anafilaxia. Los síntomas suelen cesar a los pocos minutos de suspender la infusión, y luego puede completarse a un ritmo más lento. Además, especialmente con la FCM es muy frecuente el desarrollo de hipofosfatemia, generalmente leve o moderada y transitoria, aunque se han descrito casos de hipofosfatemia grave persistente y osteomalacia.<sup>6</sup>

En este número de Galicia Clínica, Díez Manglano *et al.*<sup>7</sup>, presentan los resultados de un estudio de cohortes prospectivo de 85 pacientes en régimen de hospitalización en planta de Medicina Interna o en Hospital de Día que recibieron una formulación de FeIV. Observaron hipofosfatemia en 17 (20%), fundamentalmente en mujeres, y de ellos el 94% habían recibido FCM (1/20 con hierro sacarosa; 16/65 con FCM). La hospitalización (51.5% vs 41.2%,  $p=0.448$ ) o la muerte (29.4% vs. 14.7%;  $p=0.155$ ) en el año posterior fueron más frecuentes entre los pacientes que desarrollaron hipofosfatemia, aunque no alcanzó significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos en el estudio. Si bien con una serie más larga estas diferencias podrían alcanzar significación esta-

dística, aun habría que determinar la imputabilidad del FeIV administrado como causa de mortalidad.

¿Cómo se desarrolla esta hipofosfatemia? La DH aumenta la producción de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), pero esto se equilibra con un aumento de la escisión de FGF23 en sus fragmentos C- y N-terminales que no afectan a la homeostasis del fosfato. La FCM parece reducir la escisión de FGF23, lo que resulta en niveles más altos de FGF23 intacto que producen fosfaturia y, por lo tanto, hipofosfatemia<sup>8</sup>. La proteína de la matriz de dentina 1 (DMP1) es importante para la mineralización ósea y la degradación de FGF23. Recientemente se ha demostrado que la FCM produce una inhibición más fuerte de la unión de DMP1 a su receptor y de la señalización de la integrina  $\alpha V\beta 3$  que la FDI y el hierro dextrano de bajo peso molecular. Este puede ser el mecanismo causal de las altas concentraciones séricas de FGF23 tras la administración de FCM. Por tanto, la alta afinidad de la FCM por el fosfato y la inhibición de la acción de la DMP1, así como su mayor localización en el hueso, podrían ser una posible explicación de la hipofosfatemia y la osteomalacia inducidas por la FCM<sup>9</sup>.

Por otra parte, independientemente de la homeostasis del fosfato, los péptidos FGF23 C-terminales parecen compartir un bucle de retroalimentación negativa con la hepcidina para regular la homeostasis del hierro mediante la inhibición de la producción de hepcidina mediada por la proteína morfogénica ósea (BMP) 2/9, lo que mejoraría la biodisponibilidad de hierro.<sup>10</sup>

Además de la formulación específica de hierro intravenoso, otros factores de riesgo para la hipofosfatemia inducida por FCM incluyen una función renal normal, una deficiencia de hierro más grave, un menor peso corporal, un fosfato sérico basal más bajo, el sangrado uterino anormal como etiología de la DH y dosis repetidas de hierro intravenoso. A pesar de estos hallazgos, es importante enfatizar que incluso los pacientes sin factores de riesgo demostrables pueden desarrollar hipofosfatemia grave y prolongada después de recibir FCM, y sigue siendo difícil predecir con precisión el riesgo, la gravedad o la duración de la hipofosfatemia en pacientes individuales. Por ello, los autores de esta revisión

sistemática y meta-análisis formulan una serie de recomendaciones:<sup>8</sup>

1. Se debe evitar el uso de FCM en el tratamiento de la DH/AF cuando se disponga de formulaciones alternativas de FeIV, especialmente en pacientes que requieren dosis repetidas. (Grado 1B)
2. Se debe determinar el fosfato sérico una semana antes de administrar la segunda infusión de FCM, que debe suspenderse en aquellos con fosfato sérico  $\leq 2,0$  mg/dL. (Grado 1B)
3. Los síntomas de fatiga, debilidad, mialgias, confusión mental y dolor óseo después de la administración de FCM IV deben impulsar la evaluación del fosfato sérico, la consideración de un tratamiento hospitalario si se confirma la hipofosfatemia grave y la evitación de la FCM en el futuro. (Grado 1A)

Respecto de la primera de las recomendaciones, la única formulación alternativa de FeIV disponible es el hierro sacarosa IV, que presenta limitaciones en cuanto a la dosis máxima que se puede administrar en cada sesión (máximo 200 mg/infusión; máximo 600 mg/semana), lo que añade complicaciones logísticas, carga de trabajo para el personal sanitario, e incomodidades para el paciente.

Debe recordarse que, en 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó haber recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de FDI (Monoferro®), la mayoría de ellas registradas en el País Vasco. Como medida de precaución, mientras se analizaban pormenorizadamente todos los datos disponibles, la AEMPS recomendó a los profesionales sanitarios que no iniciaran ningún nuevo tratamiento con este producto ([https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_08-2017-hierro\\_isomaltosido.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.pdf)).

Hasta donde conocemos, la AEMPS no ha comunicado aún los resultados definitivos de este análisis, lo que de facto ha supuesto la suspensión de la comercialización del FDI en España.

Un hecho que resulta sorprendente, cuando se trata de un producto farmacéutico comercializado en más de 40 países a nivel global, sin que ninguna de sus sistemas de farmacovigilancia haya emitido una alerta similar. Es más, muy recientemente, las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (Eur J Heart Failure 2024; 26:5-17), incluyen la administración de FID en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con fracción de eyección reducida o levemente reducida, y deficiencia de hierro para reducir el riesgo de hospitalización por ICC (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia A).

En resumen, siendo ineludible la búsqueda activa de la presencia de anemia en pacientes con otras comorbilidades dado el impacto que tiene no tratarla en los resultados en salud, es también necesario tener presente los posibles efectos adversos del FeIV y las posibilidades de tratamiento con otras formulaciones.

## REFERENCIAS

1. Gardner W., Kassebaum N. Global, Regional, and National Prevalence of Anemia and Its Causes in 204 Countries and Territories, 1990–2019. *Curr Dev Nutr.* 2020; 4(Supplement\_2):830.
2. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):97.
3. Moretti D., Goede J.S., Zeder C., Jiskra M., Chatzinakou V., Tjalsma H., Melse-Boonstra A., Brittenham G., Swinkels D.W., Zimmermann M.B. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126:1981–1989.
4. Muñoz M, Aragón S, Ballesteros M, Bisbe E, Jericó C, Llamas-Sillero P, et al. Executive summary of the consensus document on the management of perioperative anemia in Spain. *Rev Clin Esp.* 2024; 224: 225-232.
5. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Girelli D, Muñoz M. Sucrosomial® iron: an updated review of its clinical efficacy for the treatment of iron deficiency. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16:847.
6. Martens KL, Wolf M. Incidence, mechanism, and consequences of IV iron – induced hypophosphatemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):636-639.
7. Alcalá N, Crestelo A, García MM, Díez F, Gericó M, et al. Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso. *Galicía Clin.* 2024; 85-3: 7-11
8. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Brit Jnl Clin Pharma.* 2021;87(5):2256-2273.
9. Wagner S, Pertler E, Schäfer B, Obholzer L, Faserl K, Sarg B, Talasz H, et al. 127. Molecular mechanisms of hypophosphatemia after intravenous iron therapy. *Bioiron (International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine), Darwin, Australia, 2023* (disponible en: [https://bioiron.org/docs/meetings/bio2308/2023-bioiron-abstract\\_book.aspx](https://bioiron.org/docs/meetings/bio2308/2023-bioiron-abstract_book.aspx))
10. Courbon G, Thomas JJ, Martínez-Calle M, et al. Bone-derived C-terminal FGF23 cleaved peptides increase iron availability in acute inflammation. *Blood.* 2023;142(1):106-118.