

HIPOFOSFATEMIA EN PACIENTES CON ANEMIA FERROPÉNICA QUE RECIBIERON HIERRO INTRAVENOSO

MÓNICA DRNOVSEK, AGUSTINA TETTAMANTI, GABRIELA MANZO, VERÓNICA SANTANA, JUDITH CALLAPA, LAURA DELFINO, MARIELA CALVO, PAULA GUIDO, LUCIANA MANGAS WILLGING

División de Endocrinología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Mónica Drnovsek, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Gral. Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

E-mail: monica.drnovsek@gmail.com

Recibido: 5-III-2025

Aceptado: 2-X-2025

Resumen

Introducción: Cuando la anemia ferropénica es tratada con hierro intravenoso, los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) pueden verse alterados, con inducción de hipofosfatemia. Nuestros objetivos fueron determinar la incidencia de hipofosfatemia luego de la infusión de hierro y el momento de su presentación.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, descriptivo, unicéntrico, en adultos con anemia ferropénica en tratamiento con hierro intravenoso.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes; 21 recibieron hierro sacarato). La incidencia de hipofosfatemia fue de 73.3%, 52.9% y 8.3% a los 2, 7 y 21 días de la última infusión. A las 48 h se observaron valores de fosfatemia significativamente menores respecto de los basales. Dicha diferencia no se observó a los 7 y 21 días. Los pacientes que no presentaron hipofosfatemia en el primer control tampoco la experimentaron posteriormente. La calcemia se mantuvo normal en todos los controles. La dosis acumulada de hierro no impactó en la fosfatemia. No se verificaron diferencias significativas en los valores de hemoglobina, parathormona, FGF23, filtrado glomerular y vitamina D entre los pacientes con o sin hipofosfatemia. El FGF23 se encontraba elevado en el 92.3 % de los pacientes a los 7 días de la última infusión de hierro.

Discusión: La hipofosfatemia se presentó a las 48 h de la última infusión de hierro intravenoso, independientemente de la dosis total. No se detectaron nuevos eventos en aquellos que no los presentaron inicial-

mente. Una fosfatemia normal a las 48 h no requeriría un seguimiento adicional dada la baja probabilidad de hipofosfatemia posterior.

Palabras clave: hipofosfatemia, hierro intravenoso, FGF23

Abstract

Hypophosphatemia in patients with iron-deficiency anemia who received intravenous iron

Introduction: When iron-deficiency anemia is treated with intravenous iron, fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels may be altered, thereby leading to hypophosphatemia. Our objectives were to determine the timing and incidence of hypophosphatemia following an iron infusion.

Materials and methods: A prospective, descriptive, single-center study in adults with iron deficiency anemia treated with intravenous iron and evaluated at predetermined timepoints.

Results: Twenty-three patients were included; 21 received iron saccharate). The incidence of hypophosphatemia was 73.3%, 52.9%, and 8.3% at 2, 7 and 21 days after the last iron infusion. Significantly lower phosphatemia was observed at 48 h compared to baseline. This difference was not observed at 7 and 21 days. No cases of hypophosphatemia were subsequently reported

among patients without hypophosphatemia at their initial visit. Calcemia remained normal in all visits. The cumulative dose of iron did not influence phosphatemia. No significant differences in hemoglobin, parathyroid hormone, FGF23, glomerular filtration rate, and vitamin D were found between patients with or without hypophosphatemia. FGF23 was elevated in 92.3% of patients 7 days after the last iron infusion.

Discussion: Hypophosphatemia occurred 48 h following the last intravenous iron infusion, regardless of the total dose. No new events were detected in patients who did not present them earlier. Those with normal phosphate levels at 48 h are unlikely to eventually develop hypophosphatemia and therefore do not require further follow-up.

Key words: hypophosphatemia, intravenous iron, FGF23

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- El tratamiento con hierro intravenoso ha sido asociado con la aparición de hipofosfatemia.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La hipofosfatemia se presentó a las 48 h de la última infusión de hierro intravenoso, en forma independiente de la dosis total administrada. Un valor de fósforo normal a las 48 h no requeriría un seguimiento adicional dada la reducida posibilidad de presentar hipofosfatemia posteriormente.

Aproximadamente 2.2 millones de personas en el mundo presentan anemia, de la cual la deficiencia de hierro es la causa más frecuente¹ferric carboxymaltose (FCM. La importancia de la adecuada repleción de hierro es indiscutible y la mayoría de los pacientes inician este tratamiento por vía oral o intramuscular. Cuando esta terapéutica resulta ineficaz o existe intolerancia se indica hierro intravenoso (IV)^{1,2}ferric carboxymaltose (FCM. El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) es una hormona que regula el metabolismo del fósforo y la vitamina D. Ciertas formulaciones de hierro IV incrementan los niveles de FGF23 por mecanismos que no

son completamente conocidos³certain intravenous iron preparations induce acute, reversible increases in circulating FGF23 levels that lower serum phosphate in association with inappropriately low levels of calcitriol, similar to genetic diseases of primary FGF23 excess. In contrast, studies in wild-type mice suggest that iron deficiency stimulates fgf23 transcription but does not result in hypophosphatemia because FGF23 is cleaved within osteocytes by an unknown catabolic system. We tested the association of iron deficiency anemia with C-terminal FGF23 (cFGF23, lo que conduce a una disminución de la fosfatemia.

Los objetivos de nuestro trabajo consistieron en determinar la incidencia de hipofosfatemia a los 2, 7 y 21 días después de una infusión IV de hierro y precisar el momento de presentación de hipofosfatemia en relación a la administración de este tratamiento.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo en un único centro de salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se consideraron como criterios de inclusión: (a) pacientes mayores de 18 años; (b) diagnóstico de anemia ferropénica en plan de tratamiento con hierro IV; (c) aceptación para participar del estudio con firma de un consentimiento informado. Se definieron como criterios de exclusión: (a) tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) menor a 15 mL/min/1.73 m², calculada por la fórmula Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD-4); (b) pacientes en diálisis; (c) tratamiento con eritropoyetina; (d) embarazo; (e) lactancia; (f) antecedente de hipofosfatemia previa al estudio; (g) hipersensibilidad conocida a las preparaciones de hierro IV. Los pacientes que cumplían con los criterios mencionados se incorporaron en forma consecutiva entre el 1 de febrero y el 1 de abril de 2021, inclusive.

Intervención y variables consideradas

Los pacientes fueron tratados con hierro IV en un ámbito hospitalario de acuerdo con la práctica local. En todos los casos se llevó a cabo una determinación de la hemoglobina (mediante espectrofotometría por Sysmex

XN1000®), el hematocrito, la calcemia total (valor de referencia [VR]: 8.5-10.2 mg/dl), la fosfatemia (VR: 2.7-4.5 mg/dl), la creatininemia medida mediante autoanalizador (VR: 0.7-1.2 mg/dl y 0.5-0.9 mg/dl en varones y mujeres, respectivamente), la TFGe, la concentración de FGF23 cuantificada mediante enzimoimmunoensayo (ELISA) (VR: <134.04 pg/mL), el nivel de parathormona (PTH; VR: 15-65 pg/mL) y de 25hidroxivitamina D mediante quimioluminiscencia (se definió como suficiente un nivel >20 ng/mL) tanto al inicio como a los 2, 7 y 21 días posteriores a la infusión de hierro.

Aspectos éticos

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El Comité de Ética del Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía aprobó la realización del presente estudio.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como promedio $\pm$ desviación estándar, o bien como mediana y rango, de acuerdo con su patrón de distribución. Las variables categóricas y dicotómicas se expresaron en función de su frecuencia.

Las diferencias en las variables continuas se analizaron por medio de las pruebas de Mann-Whitney y Friedman, mientras que se empleó la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas. No se imputaron los datos faltantes. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el paquete informático SPSS® V21.0 (IBM Corporation).

Resultados

Se incluyeron 23 pacientes que recibieron infusiones IV de hierro isomaltosa ($n = 2$; 8.7%) o hierro sacarato ($n = 21$; 91.3%). La mayoría de los participantes eran mujeres (91.3 %) y la causa más frecuente de anemia ferropénica era ginecológica (47.8 %). Los datos basales demográficos y de laboratorio se resumen en la Tabla 1.

Tras la infusión de hierro IV, la incidencia de hipofosfatemia fue de 73.3% a las 48 h ($p = 0.012$ con respecto al basal), 52.9% ($p = 0.05$) a los 7 días y 8.3% ($p = 0.197$) a los 21 días (Tabla 2). Los participantes que no experimentaron hipofosfatemia en el control a las 48 horas no presentaron esta alteración en los controles posteriores. Se observó que los pacientes recuperaron los valo-

Tabla 1 | Adultos con anemia ferropénica en tratamiento con hierro intravenoso. Características demográficas y bioquímicas basales

N	23
Edad, mediana (rango)	41 años (22-96)
Sexo femenino, N (%)	21/23 (91.3)
Causa de la anemia ferropénica, N (%)	
Ginecológica	11/23 (47.8)
Gastrointestinal	7/23 (30.4)
Otras	5/23 (21.8)
Dosis total de hierro, mediana (rango)	800 mg (100-2600)
Formulación de hierro administrada, N (%)	
Hierro isomaltosa	2/23 (8.7)
Hierro sacarato	21/23 (91.3)
Administración de ciclos previos de hierro, N (%)	7/23 (30.4)
Fosfatemia, mediana (rango)	3.4 mg/dL (2.7-4.4)
Hemoglobina, mediana (rango)	7.8 g/dL (4.1-10.1)
Hematocrito, mediana (rango)	27.4% (17.4-33)
Creatininemia, mediana (rango)	0.65 mg/dL (0.36-2.62)
TFGe, mediana (rango)	98.2 mL/min/1.73 m ² (18.9-204)

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

res normales de fósforo sérico en los controles progresivos y, a los 21 días, solo un participante persistía con hipofosfatemia (Fig. 1).

Los valores de calcemia total fueron normales al inicio y en todas las determinaciones posteriores. El FGF23 se encontraba elevado en el 92.3% de los pacientes estudiados a los 7 días de la última infusión de hierro IV (mediana: 192.23 pg/mL; rango: 0–4932.68). No se reconocieron diferencias significativas en los valores basales de hemoglobina, hematocrito, PTH, FGF23 y 25hidroxivitamina D entre los pacientes con y sin hipofosfatemia. No se reconoció una interacción significativa entre la dosis total de hierro admi-

nistrada y el riesgo de hipofosfatemia ($p = 0.851$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hipofosfatemia entre los subgrupos definidos por un nivel basal de 25hidroxivitamina D por encima o por debajo de 20 ng/mL.

Discusión

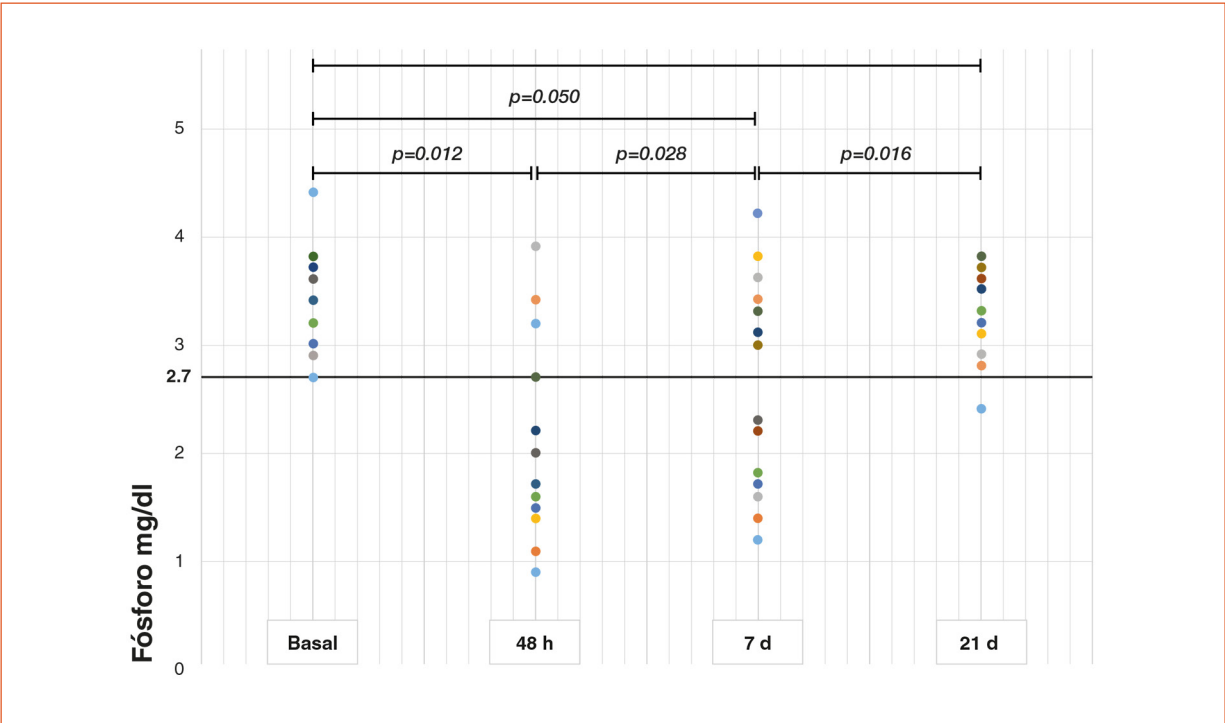
En nuestra cohorte del mundo real, la hipofosfatemia secundaria a la infusión de hierro IV se observó a las 48 horas de la última administración, en forma independiente de la dosis total recibida y con normalización de los niveles de fosfato sérico a los 21 días.

Tabla 2 | Niveles de fosfatemia en cada control de tratamiento (infusión de hierro IV)

Control	N	Fosfatemia, mediana (rango)	% de hipofosfatemia
Basal	13	3.4 (2.7-4.4)	0.0
48 horas	15	2.0 (0.9-3.9)	73.3
7 días	17	2.3 (1.2-4.2)	52.9
21 días	12	3.4 (2.4-3.8)	8.3

Los valores de fosfatemia corresponden a mg/dL

Figura 1 | Valores de fosfatemia en la población estudiada a las 48 horas, 7 días y 21 días de la administración de hierro intravenoso



La hipofosfatemia ha sido descrita en pacientes tratados con diferentes formulaciones de hierro IV, incluidos la carboximaltosa férrica, el hierro isomaltosa y, en menor medida, el ferumoxytol⁴⁻¹¹. La primera descripción de hipofosfatemia inducida por la administración de hierro sacarato IV fue realizada por Okada y col. en 1982. En general, esta complicación es asintomática y transitoria, aunque se han informado casos de osteomalacia^{12,13}. En nuestra población, la presentación de hipofosfatemia posterior a la infusión de hierro sacarato IV fue temprana, con una incidencia a las 48 horas de 73.3%, en contraposición a tasas de 52.9% y 8.3% a los 7 y 21 días, respectivamente. En una revisión sistemática con metaanálisis de los datos de 42 estudios clínicos prospectivos, la incidencia de hipofosfatemia inducida por hierro IV fue de 47% para la carboximaltosa férrica y de 4% con hierro isomaltosa. En el subgrupo de pacientes con enfermedad renal crónica, la incidencia se estimó en 27% y 2%, respectivamente¹⁴. Asimismo, en un análisis combinado de los datos de 45 estudios clínicos con pacientes tratados con carboximaltosa férrica, se observó una reducción del fósforo sérico desde la primera semana posterior al tratamiento que alcanzó un nadir en la segunda semana¹⁵. Otros autores han informado un tiempo de normalización de la fosfatemia de hasta 80 días^{3,14}. Como contrapartida, en nuestra cohorte, solo un paciente persistía con hipofosfatemia a los 21 días desde la última administración de hierro IV. Si bien no se registró ningún caso con una TFGe <15 mL/min/1.73 m², la inclusión de algunos pacientes con cierto grado de deterioro de la función renal podría haber influido en el tiempo de recuperación de la fosfatemia, dado que la proporción de fósforo filtrado en el riñón disminuye a medida que se deteriora la TFG, con potencial atenuación de la gravedad y reducción del tiempo de recuperación de la hipofosfatemia. Wolf y col. observaron que los efectos del hierro IV sobre el fósforo sérico se magnificaron en los pacientes con función renal conservada¹⁶. Por el contrario, la enfermedad renal crónica se asoció con un menor riesgo de hipofosfatemia inducida por hierro IV. En dicho estudio clínico, con el uso de carboximaltosa férrica, el 29.1% de los pacientes tratados permanecieron con hipofosfatemia luego de

5 semanas, en comparación con ninguno de los participantes que recibieron ferumoxytol¹⁶.

Se destaca que, en nuestra cohorte, los pacientes que no experimentaron hipofosfatemia precoz no presentaron esta complicación en los controles posteriores. Además, el 92.3% de los pacientes estudiados presentaban niveles elevados de FGF23 a los 7 días de la última infusión de hierro. La determinación de FGF23 mediante ELISA permite estimar el nivel de la molécula intacta (iFGF23) y del fragmento carboxilo terminal (cFGF23). Estudios en animales sugieren que el déficit de hierro induce la transcripción de FGF23 en los osteocitos y, a su vez, aumenta el clivaje de la molécula, lo cual se traduce en un incremento sérico de los fragmentos de cFGF23, manteniendo la forma activa iFGF23 en rangos normales^{17,18}. Este mismo patrón fue descrito por Wolf y col. en pacientes con deficiencia de hierro y se ha informado que el aporte de hierro IV puede reducir los niveles de cFGF23 en un 80%. El tratamiento con hierro carboximaltosa IV indujo un incremento de iFGF23, asociado con disminución de la fosfatemia, aumento de la fosfatemia, disminución de los niveles de 1,25hidroxivitamina D, tendencia a la disminución de la calcemia y elevación de la PTH. El aumento de la excreción urinaria de fósforo descartó la posibilidad de hipofosfatemia por consumo de fósforo secundario a la eritropoyesis¹⁴. El factor inducible por hipoxia 1-alfa es el mediador de la transcripción de FGF23 en respuesta a la inflamación y al déficit de hierro, debido a su efecto sobre la síntesis y escisión de esta molécula¹⁹.

Si bien el hierro carboximaltosa reduce la transcripción de FGF23, en forma simultánea inhibe su clivaje, por lo que estimula el aumento temporal de iFGF23 atribuido a cambios post-traslacionales que impedirían la escisión de la molécula²⁰. La ausencia de hipofosfatemia en el marco del tratamiento con otras formulaciones de hierro IV, como el dextrano, podría deberse a la diferencia en la fracción de carbohidratos que forman la envoltura del núcleo férrico. Del mismo modo, no se ha descripto hipofosfatemia con el uso de hierro por vía oral. En cuanto a la cinética de este fenómeno, los estudios muestran elevación del FGF23 dentro de las 24 h siguientes a la administración de hierro IV, sucedida de un pico de iFGF23 alrededor del día 14, el

cual es concomitante con el nadir de fosfatemia, con posterior disminución en la concentración plasmática de 1,25dihidroxivitamina D^{3,21,22}.

Algunos autores describen la elevación transitoria de la PTH secundaria al déficit de 1,25dihidroxivitamina D y la hipocalcemia como un factor que contribuye al desarrollo de hipofosfatemia. En nuestro estudio no encontramos diferencias en los niveles de PTH, calcemia y vitamina D entre los pacientes que desarrollaron hipofosfatemia y el subgrupo sin hipofosfatemia. Del mismo modo, no se verificaron diferencias en la fosfatemia entre los pacientes que tenían niveles de vitamina D por encima o por debajo de 20 ng/mL. Entre los factores predictivos de hipofosfatemia se reconocen el tipo de preparación de hierro inyectable, el bajo peso, el sangrado uterino y la etnia afro americana, no así el nivel de vitamina D, la edad, el sexo y la fosfatemia basal. Asimismo, en una revisión sistemática se informó que, luego de estratificar a los pacientes según la enfermedad de base que causó el déficit de hierro, aquellos con pérdida de sangre de causa ginecológica o gastrointestinal fueron más sintomáticos por la hipofosfatemia que los pacientes con otras causas de anemia, como la enfermedad renal¹⁴. La posible explicación de esta observación es que los pacientes con enfermedad ginecológica o gastrointestinal tuvieron pérdidas de hierro mayores, lo que se ha identificado como un factor de riesgo para desarrollar hipofosfatemia luego del tratamiento con hierro IV. Entre los potenciales factores de riesgo adicionales se citan la malabsorción concomitante de calcio o el déficit de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario.

En los casos de hipofosfatemia grave, el tratamiento se basa en la suplementación con sales de fósforo asociadas a calcitriol, con rotación a otra formulación de hierro IV con menor riesgo de hipofosfatemia. En las formas complicadas de osteomalacia, este tratamiento permite la desaparición de los síntomas dolorosos, la curación de las fracturas espontáneas, la mejora de la densidad mineral ósea y la normalización tanto

del equilibrio fosfocálcico como de los marcadores de remodelado óseo en pocos meses. El uso de burosumab, un anticuerpo monoclonal anti-FGF23, ha mostrado ser útil en un caso de osteomalacia hipofosfatémica refractaria mediada por FGF23 inducida por hierro IV^{7,12,23,24}.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se señalan el corto tiempo de seguimiento, el pequeño tamaño de la muestra y la ausencia de algunas determinaciones basales y de seguimiento a nivel sérico (incluido el recuento de reticulocitos) y urinario, atribuible a temas logísticos, lo que impidió descartar el rol de la inducción de eritropoyesis debido al aporte de hierro como una potencial causa adicional de hipofosfatemia. Asimismo, se reconoce una variación en la cantidad de pacientes asistidos en cada control, un hecho esperable en el marco de un estudio de la práctica clínica en el mundo real. No obstante, destacamos como fortalezas la naturaleza prospectiva del estudio y la valoración de numerosos casos de pacientes tratados con hierro sacarato, considerada la formulación menos estudiada para esta complicación.

A modo de conclusión, en nuestra cohorte la hipofosfatemia se presentó a las 48 h de la última infusión de hierro IV, en forma independiente de la dosis total administrada. Un valor de fósforo normal a las 48 h no requeriría un seguimiento adicional dada la reducida posibilidad de presentar hipofosfatemia posteriormente.

Se necesitan estudios adicionales a mayor plazo para evaluar la interacción entre la homeostasis del hierro y el fósforo en las distintas poblaciones y enfermedades que requieren tratamientos prolongados con hierro IV.

Agradecimientos: Al Servicio de Hematología del Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía por la derivación de sus pacientes. La redacción científica fue financiada por Ultragenyx Argentina. El patrocinador no participó en la generación del contenido del manuscrito

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, et al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled HOME aFers study. *BMC Med* 2020; 18: 178.
2. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, et al. Hypo-

- phosphatemia associated with intravenous iron therapies for iron deficiency anemia: a systematic literature review. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 245-59.
3. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1793-803.
 4. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 646-55.
 5. Mani LY, Nseir G, Venetz JP, Pascual M. Severe hypophosphatemia after intravenous administration of iron carboxymaltose in a stable renal transplant recipient. *Transplantation* 2010; 90: 804-5.
 6. Bartko J, Roschger P, Zandieh S, Brehm A, Zwerina J, Klaushofer K. Hypophosphatemia, severe bone pain, gait disturbance, and fatigue fractures after iron substitution in inflammatory bowel disease: a case report. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 534-9.
 7. Tournis S, Michopoulos S, Makris K, Terpos E. Re: Hypophosphatemia, severe bone pain, gait disturbance, and fatigue fractures after iron substitution in inflammatory bowel disease: a case report. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 543-5.
 8. Gómez Rodríguez S, Castro Ramos JC, Abreu Padín C, Gómez Peralta F. Intravenous iron induced severe hypophosphatemia in a gastric bypass patient. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66: 340-2.
 9. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009; 45: 814-6.
 10. Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2017; 92: 286-91.
 11. Okada M, Imamura K, Iida M, Fuchigami T, Omae T. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of Saccharated iron oxide. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 99-102.
 12. Urbina T, Belkhir R, Rossi G, et al. Iron supplementation-induced phosphaturic osteomalacia: FGF23 is the culprit. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 540-2.
 13. Samões B, Silva B, Martins A, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by intravenous iron therapy: a case report. *Joint Bone Spine* 2023; 90: 105586.
 14. 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. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 2256-73.
 15. Rosano G, Schiefke I, Göhring UM, Fabien V, Bonassi S, Stein J. A pooled analysis of serum phosphate measurements and potential hypophosphatemia events in 45 interventional trials with ferric carboxymaltose. *J Clin Med* 2020; 9: 3587.
 16. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight* 2018; 3: e124486.
 17. Farrow EG, Yu X, Summers LJ, et al. Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: E1146-55.
 18. Imel EA, Peacock M, Gray AK, Padgett LR, Hui SL, Econs MJ. Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3541-9.
 19. Francis C, David V. Inflammation regulates fibroblast growth factor 23 production. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 325-32.
 20. Bhattacharyya N, Chong WH, Gafni RI, Collins MT. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 610-8.
 21. Frazier R, Hodakowski A, Cai X, et al. Effects of ferric carboxymaltose on markers of mineral and bone metabolism: A single-center prospective observational study of women with iron deficiency. *Bone* 2020; 141: 115559.
 22. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of Iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA* 2020; 323: 432-43.
 23. Klein K, Asaad S, Econs M, Rubin JE. Severe FGF23-based hypophosphatemic osteomalacia due to ferric carboxymaltose administration. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2017222851.
 24. Amarnani R, Travis S, Javaid MK. Novel use of burosumab in refractory iron-induced FGF23-mediated hypophosphatemic osteomalacia. *Rheumatology (Oxford, England)* 2020; 59: 2166-8.