

# Iron

Moderador: Sigismund Lasocki, Elvira Bisbe

Viernes, 1 de mayo de 2026

## 1. IRON AND THE HEART

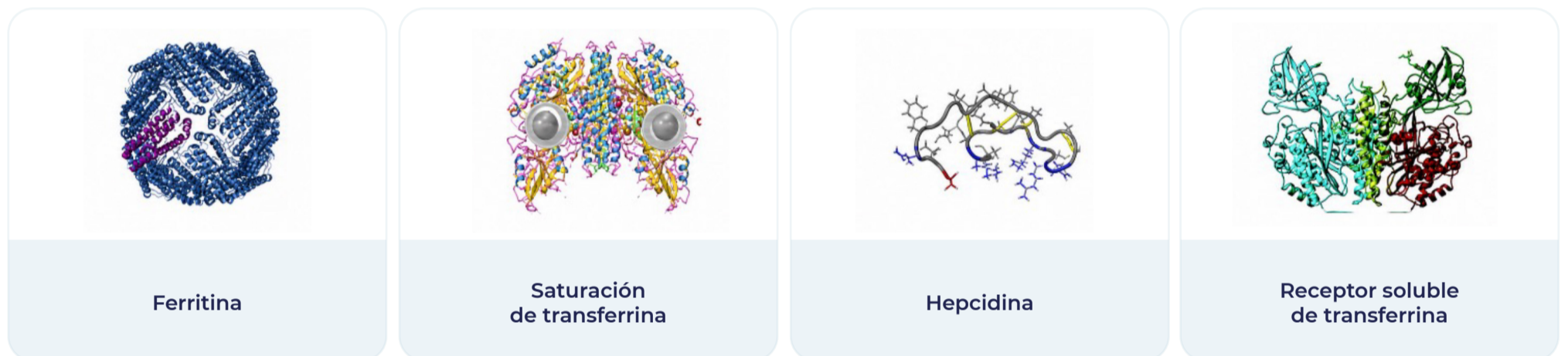
Mahir Karakas

El déficit de hierro constituye una comorbilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Las guías actuales de la *European Society of Cardiology* (ESC) recomiendan el tratamiento con hierro intravenoso en pacientes sintomáticos con IC y fracción de eyección reducida o ligeramente reducida (< 50%) que presentan ferropenia, con el objetivo de mejorar síntomas y calidad de vida y reducir el riesgo de hospitalización por IC (evidencias IA y IIA)<sup>1</sup>.

El déficit de hierro posee un “doble efecto”: por un lado, la disminución de hemoglobina compromete el transporte de oxígeno y, por otro, altera la utilización tisular del oxígeno reduciendo enzimas aeróbicas y reduciendo la utilización de oxígeno y la fosforilación oxidativa, con lo que se reduce la generación de ATP, molécula de la energía. Este fenómeno tiene especial relevancia a nivel cardíaco.

En consecuencia, el déficit de hierro se asocia con reducción de la capacidad funcional, intolerancia al ejercicio y deterioro de la calidad de vida, incluso en ausencia de anemia manifiesta.

### PARÁMETROS PARA LA DEFINICIÓN DEL DÉFICIT DE HIERRO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS



Definición de déficit de hierro según la WHO en personas de más de 4 años<sup>2</sup>:

- Ferritina sérica < 15 µg/L en individuos sanos
- Ferritina < 70 µg/L si hay infección o inflamación ➡ En este contexto, debe tenerse en cuenta que los pacientes con IC presentan habitualmente un estado de inflamación crónica subclínica.

La definición clásica de déficit de hierro utilizada en la mayoría de los ensayos de IC ha sido la siguiente<sup>3-6</sup>:

Ferritina ≤100 µg/L

Ferritina 100–299 µg/L junto con saturación de transferrina (TSAT) <20%.

### EVOLUCIÓN DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

El estudio FAIR-HF fue el primer ensayo clínico en demostrar la eficacia de la administración intravenosa de carboximaltosa férrica sobre los síntomas y la calidad de vida en pacientes con IC y déficit de hierro, independientemente de la presencia de anemia<sup>7</sup>. En el subgrupo de pacientes con anemia basal se observó corrección de esta, mientras que no se detectaron cambios significativos en los pacientes no anémicos.

Posteriormente, el estudio CONFIRM-HF describió una mejoría de la capacidad funcional medida mediante el *6-minute walk test* a las 24 semanas tras la administración intravenosa de carboximaltosa férrica<sup>8</sup>.

El estudio AFFIRM-AHF evaluó el efecto de la carboximaltosa férrica intravenosa en pacientes hospitalizados por IC aguda. Se observó una reducción del 21 % en el combinado de hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular en comparación con placebo; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística<sup>4</sup>. Los resultados sí fueron estadísticamente significativos en un análisis secundario que censuraba el periodo posterior al inicio de la pandemia de COVID-19, probablemente debido a la pérdida de potencia estadística derivada de la interrupción de visitas de seguimiento.

Una situación similar se observó en el ensayo IRONMAN, que evaluó la eficacia de la derisomaltosa férrica. Aunque el análisis global no mostró una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por IC y de la mortalidad cardiovascular, sí se observó significación estadística tras excluir el periodo afectado por la pandemia de COVID-19<sup>3</sup>.

Más recientemente, el ensayo HEART-FID evaluó un endpoint jerárquico que integraba mortalidad, hospitalizaciones y capacidad funcional. Aunque se observó una tendencia favorable en las tres variables, las diferencias no alcanzaron significación estadística<sup>5</sup>.

El ensayo FAIR-HF2, el más reciente hasta la fecha, es un estudio multicéntrico europeo doble ciego y controlado por placebo que incluyó a más de 1.100 pacientes. En este ensayo se administró carboximaltosa férrica cada cuatro meses hasta alcanzar criterios de seguridad predefinidos (Hb > 16 g/dL o ferritina > 800 µg/L). El estudio mostró una reducción no significativa del 21 % en el endpoint combinado de muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC. Tampoco se observó una reducción significativa en el subgrupo de pacientes con TSAT < 20%<sup>6</sup>.

Finalmente, un metaanálisis que integró los seis ensayos clínicos aleatorizados mostró una reducción global del 28 % en las hospitalizaciones recurrentes por IC y muerte cardiovascular a los 12 meses (RR 0,722; IC95 % 0,553–0,890). En el análisis de subgrupos, se identificó una interacción significativa por sexo: la disminución significativa en el riesgo hospitalizaciones recurrentes por IC y muerte cardiovascular con la administración de hierro intravenoso fue significativa en varones, pero no en mujeres. De hecho, en los análisis de subgrupos de los distintos ensayos individuales no se ha podido demostrar un beneficio consistente sobre los endpoints pronósticos en la población femenina.

# Iron

Moderador: Sigismond Lasocki, Elvira Bisbe

Viernes, 1 de mayo de 2026

## 2. IRON AND REHABILITATION

Elvira Bisbe

### ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL HIERRO?

Más allá de su efecto sobre la hemoglobina, el déficit de hierro impacta directamente sobre la producción de energía en el músculo esquelético y produce alteraciones metabólicas que, finalmente, se traducen en fatiga.

- 1) Reducción de los depósitos de glucógeno
- 2) Incremento en producción de lactato
- 3) Reduce actividad ciclo de Krebs
- 4) Reduce beta oxidación
- 5) Acumulación de lípidos tóxicos intermedios
- 6) Reducción de eficiencia OXPHOS (cadena de transporte de electrones)
- 7) Reducción del ATP en el músculo
- 8) Incremento de la producción de lactato
- 9) Acumulación de lípidos tóxicos intermedios

En modelos animales se ha descrito recientemente que el déficit de hierro reduce la proliferación de células madre musculares y da lugar a fibras regenerativas de menor tamaño y a una peor recuperación de la masa muscular conduciendo a sarcopenia<sup>9</sup>.

### EVIDENCIA ACERCA DEL DÉFICIT DE HIERRO Y LA REHABILITACIÓN

En un estudio prospectivo observacional de 140 pacientes con ictus isquémico agudo de la arteria cerebral media, la prevalencia de déficit de hierro fue del 48% al inicio y aumentó hasta el 77% al año de seguimiento.

- La fuerza de prensión manual y del cuádriceps fue menor en los pacientes con déficit de hierro en comparación con aquellos con niveles normales de hierro.
- La fuerza muscular únicamente mejoró en los pacientes sin déficit de hierro.

### EFFECTO DEL TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HIERRO EN LA REHABILITACIÓN



En un metaanálisis que incluía más de 3000 pacientes con IC y déficit de hierro, el uso de hierro intravenoso se asoció a una reducción de las hospitalizaciones y rehospitalizaciones por IC<sup>10</sup>. Además, el hierro intravenoso se relacionó con una mejoría de la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, la valoración global de los pacientes y la clase funcional (NYHA). Efecto modesto/neutro sobre mortalidad.



El ensayo multicéntrico IVICA incluyó 116 pacientes con cáncer colorrectal y anemia. A diferencia de la administración oral, el tratamiento con hierro intravenoso administrado dos semanas antes de la cirugía mejoró los siguientes parámetros<sup>11</sup>:

- Calidad de vida en el periodo preoperatorio (EQ-5D-5L) y hasta 3 meses después de la cirugía.
- Cada uno de los 11 componentes de calidad de vida evaluados en el preoperatorio.
- Anemia, fatiga y la puntuación FACT-An a los 3 meses.



En cirugía ortopédica, un ensayo aleatorizado comparó carboximaltosa férrica frente a hierro oral para la anemia postoperatoria tras artroplastia total de rodilla. Los pacientes tratados con carboximaltosa férrica alcanzaron niveles de hemoglobina > 12 g/dL con mayor frecuencia que aquellos tratados con hierro oral. Asimismo, los subgrupos con Hb < 10 g/dL y ferritina < 100 ng/mL, o ambas condiciones, mostraron una recuperación más rápida de la hemoglobina. Además, los pacientes tratados con hierro intravenoso mostraron mejor puntuación en el dominio de actividades cotidianas del EQ-5D (12). Una de las limitaciones del ensayo fue el uso del 6-minute walk test en pacientes sometidos a cirugía de rodilla.

En otro estudio prospectivo y aleatorizado que evaluó hierro-isomaltósido en pacientes con anemia postoperatoria tras artroplastia total de rodilla, el tratamiento consiguió reducir la anemia postoperatoria, aunque no logró mejorar la recuperación funcional. Los autores sugirieron que la administración del hierro 3-4 semanas antes de la cirugía podría ser un factor determinante.

Teniendo en cuenta estos resultados y los obtenidos en metaanálisis Cochrane 2022 sobre el efecto del hierro intravenoso en pacientes con déficit de hierro sin anemia, es posible que la calidad de vida no constituya el endpoint más adecuado para demostrar la eficacia del hierro intravenoso en rehabilitación. En este contexto, variables como la fatiga, la función física o el consumo máximo de oxígeno podrían representar objetivos más sensibles<sup>13</sup>.

### TAKE HOME MESSAGES

- El uso del hierro no debería limitarse a la corrección de la hemoglobina
- El hierro es importante no solamente en pacientes anémicos para rehabilitación
- La deficiencia de hierro está consistentemente asociada con fatiga y peor recuperación funcional, así como a una menor regeneración de músculo esquelético
- La evidencia de que el tratamiento con hierro mejora los resultados de la rehabilitación permanece limitada y es dependiente de contexto
- El desafío no es si el hierro importa sino identificar quién se beneficia, cuándo y cómo medir su impacto en la rehabilitación.

**En resumen, el déficit de hierro tiene un impacto relevante sobre la fatiga y la recuperación funcional. Sin embargo, la evidencia que respalda el uso de hierro intravenoso en este contexto continúa siendo limitada, por lo que resulta fundamental identificar qué pacientes pueden beneficiarse realmente del tratamiento y cuál es el momento óptimo para su administración.**

# Iron

Moderador: Sigismond Lasocki, Elvira Bisbe

Viernes, 1 de mayo de 2026

## 3. IRON AND THE BONES PHYSIOLOGY

Heinz Zoller

El hueso es un tejido dinámico que se adapta a la actividad física, pero que también posee memoria biológica. Se ha demostrado que parte de los beneficios sobre el tamaño y la resistencia ósea asociados a la actividad física realizada durante la juventud pueden mantenerse a lo largo de la vida<sup>14</sup>.

El proceso de regeneración ósea depende del equilibrio entre la resorción mediada por los osteoclastos y la síntesis de matriz ósea por los osteoblastos, seguida de su mineralización<sup>15</sup>. En este proceso resulta esencial la formación de la triple hélice del colágeno, mediada por la prolil-4-hidroxilasa, una enzima dependiente de hierro y ácido ascórbico<sup>16</sup>.

Datos recientes sugieren una asociación entre alteraciones en parámetros del metabolismo del hierro, como la saturación de transferrina y la ferritina, y un mayor riesgo de fractura ósea<sup>17</sup>. Sin embargo, el déficit de hierro todavía no se contempla en las herramientas clásicas de cálculo del riesgo de fractura, como FRAXplus.

### HIPOFOSFATEMIA INDUCIDA POR HIERRO INTRAVENOSO

El tratamiento con hierro intravenoso se asocia a un mayor riesgo de hipofosfatemia. En el estudio PREVENTT, por ejemplo, la administración de carboximaltosa férrica para el tratamiento de la anemia antes de cirugía abdominal mayor redujo significativamente los niveles séricos preoperatorios de fosfato, y aproximadamente un 10% de los pacientes desarrollaron hipofosfatemia. Esta incidencia relativamente baja probablemente se relaciona con la variabilidad en el momento de administración prequirúrgica del hierro. En el mismo estudio, concentraciones séricas de fosfato inferiores a 0,65 mM se asociaron con una mayor mediana de estancia hospitalaria<sup>18</sup>.

La hipofosfatemia asociada al hierro intravenoso presenta una incidencia y gravedad variables en función de la formulación utilizada. Asimismo, resulta relevante considerar la duración del curso de la hipofosfatemia en cada paciente.

- La incidencia de fracturas es más del doble en pacientes tratados con carboximaltosa férrica en comparación con derisomaltosa férrica, independientemente de factores como la edad, la osteoporosis, la anemia o los niveles de calcio<sup>19</sup>.
- La incidencia de osteomalacia es mayor con carboximaltosa férrica que con derisomaltosa férrica en humanos<sup>19</sup>.

Este hecho podría explicarse por la farmacocinética de ambos fármacos: la carboximaltosa férrica tiende a acumularse más (aproximadamente el doble) en la superficie trabecular que la derisomaltosa férrica en ratones<sup>19</sup>. Además, se ha descrito que en ratones la producción de colágeno es menor con el tratamiento con carboximaltosa férrica que sin tratamiento o con derisomaltosa férrica<sup>19</sup>.

Respecto al tratamiento de la hipofosfatemia inducida por la administración de hierro intravenoso, un estudio reciente mostró que la suplementación oral con fosfato no previene la hipofosfatemia inducida por carboximaltosa férrica<sup>20</sup>.

### EN RESUMEN, ES CRUCIAL TENER EN CUENTA LOS SIGUIENTES ASPECTOS<sup>21</sup>:

La incidencia de hipofosfatemia asociada a carboximaltosa férrica es elevada.

Algunos síntomas de la hipofosfatemia pueden confundirse con los del déficit de hierro (fatiga, astenia, debilidad o disnea).

Es difícil predecir la severidad de la hipofosfatemia en cada paciente y momento.

No existe un abordaje terapéutico eficaz de momento.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB368 PubMed PMID: 34447992.
2. WHO. NEW THRESHOLDS FOR THE USE OF FERRITIN CONCENTRATIONS TO ASSESS IRON STATUS IN INDIVIDUALS AND POPULATIONS - Buscar con Google [Internet]. [cited 2026 May 13]. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/micronutrients/ferritin-guideline/ferritin-guidelines-brochure.pdf?sfvrsn=76a71b5a\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/micronutrients/ferritin-guideline/ferritin-guidelines-brochure.pdf?sfvrsn=76a71b5a_4)
3. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet*. 2022 Dec 17;400(10369):2199–209. doi:10.1016/S0140-6736(22)02083-9 PubMed PMID: 36347265.
4. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1895–904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4 PubMed PMID: 33197395.
5. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 14;389(11):975–86. doi:10.1056/NEJM0A2304968;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 37632463.
6. Anker SD, Friede T, Butler J, Talha KM, Placzek M, Diek M, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency: The FAIR-HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025 Jun 10;333(22):1965–76. doi:10.1001/JAMA.2025.3833 PubMed PMID: 40159390.
7. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2436–48. doi:10.1056/NEJM0A0908355 PubMed PMID: 19920054.
8. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14;36(11):657–68. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHU385 PubMed PMID: 25176939.
9. Fu W, Liu Y, Yin A, Xie L, Yin H. Iron Deficiency Impairs Muscle Stem Cell Proliferation and Skeletal Muscle Regeneration via HIF-2α Stabilization. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025 Dec 1;16(6):e70124. doi:10.1002/JCSM.70124;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 41292279.
10. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023 Apr 1;25(4):528–37. doi:10.1002/EJHF.2810 PubMed PMID: 36823953.
11. Keeler BD, Dickson EA, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, et al. The impact of pre-operative intravenous iron on quality of life after colorectal cancer surgery: outcomes from the intravenous iron in colorectal cancer-associated anaemia (IVICA) trial. *Anaesthesia*. 2019 Jun 1;74(6):714–25. doi:10.1111/ANA.14659 PubMed PMID: 30963552.
12. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):402–9. doi:10.1093/bja/aeu092 PubMed PMID: 24780615.
13. Dugan C, Cabolis K, Miles LF, Richards T. Systematic review and meta-analysis of intravenous iron therapy for adults with non-anaemic iron deficiency: An abridged Cochrane review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Dec 1;13(6):2637–49. doi:10.1002/JCSM.13114 PubMed PMID: 36321348.
14. Warden SJ, Mantila Roosa SM, Kersh ME, Hurd AL, Fleisig GS, Pandy MG, et al. Physical activity when young provides lifelong benefits to cortical bone size and strength in men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(14):5337–42. doi:10.1073/PNAS.1321605111 PubMed PMID: 24706816.
15. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2250–61. doi:10.1056/NEJMRA053077 PubMed PMID: 16723616.
16. Rappu P, Salo AM, Myllyharju J, Heino J. Role of prolyl hydroxylation in the molecular interactions of collagens. *Essays Biochem*. 2019 Sep 13;63(3):325–35. doi:10.1042/EBC20180053 PubMed PMID: 31350381.
17. Warny M, Glenthøj A, Nordestgaard BG, Mottelson M, Ellervik C, Petersen J, et al. Risk of fractures according to iron parameters and hemochromatosis HFE genotype in 142,146 general population individuals. *Haematologica*. 2026 Mar 26. doi:10.3324/HAEMATOL.2025.289264 PubMed PMID: 41885024.
18. Richards T, Wijaya LK, Lim J, Dugan C, Dahly D. Intravenous Iron-Induced Hypophosphatemia in Surgical Patients. *JAMA Netw Open*. 2025 Apr 1;8(4):e253093–e253093. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2025.3093 PubMed PMID: 40244590.
19. Wagner SA, Panzer M, Pertler E, Redl S, Saretto M, Schaefer B, et al. Ferric Carboxymaltose Increases Fracture Risk in Patients and Reduces Bone Formation in Mice with Iron Deficiency Anemia. *Blood*. 2026. doi:10.1182/BLOOD.2025031806 PubMed PMID: 41849242.
20. Kaserer A, Braun J, Mair A, Akbas S, Rössler J, Bischoff-Ferrari HA, et al. Ferric carboxymaltose with or without phosphate substitution in iron deficiency or iron deficiency anemia before elective surgery – The DeFICIT trial. *J Clin Anesth*. 2025 Feb 1;101:111727. doi:10.1016/J.JCLINANE.2024.111727 PubMed PMID: 39671753.
21. Martens KL, Wolf M. Incidence, mechanism, and consequences of IV iron-induced hypophosphatemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):636–9. doi:10.1182/HEMATOLOGY.2023000521 PubMed PMID: 38066924.