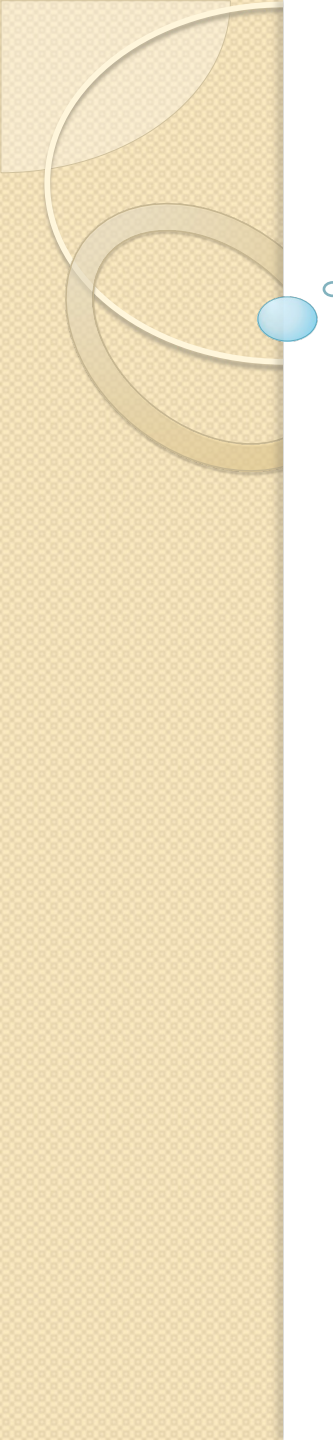
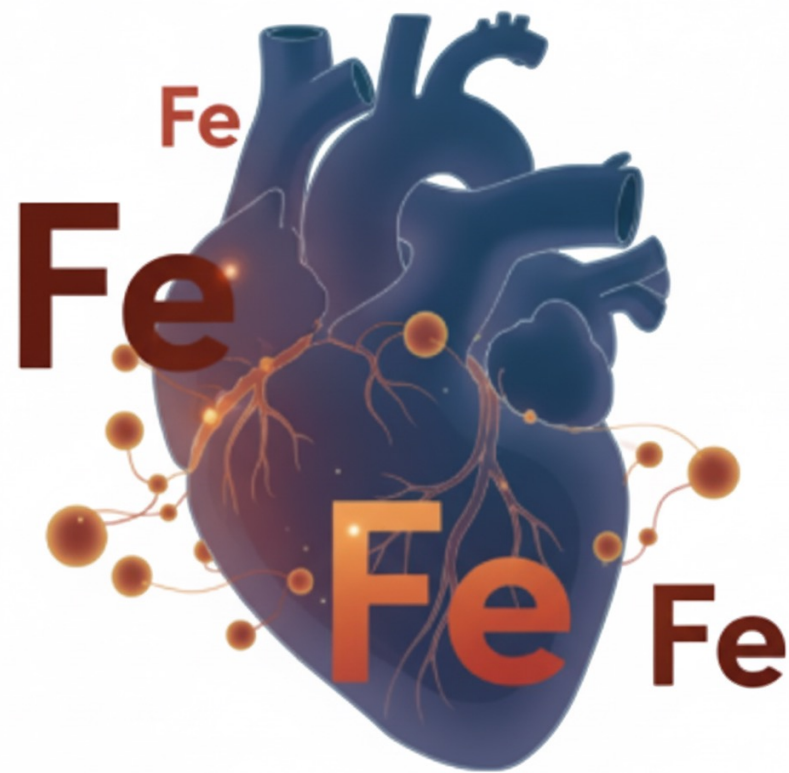




FERROTERAPIA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA. INDICACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Manuel Bayón Rodríguez
RI de Cardiología
Sesión clínica servicio de Medicina Interna
27 de octubre de 2025

1. INTRODUCCIÓN
2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS
3. DIAGNÓSTICO
4. EVIDENCIA CLÍNICA
5. TRATAMIENTO
6. NUEVAS PERSPECTIVAS
7. MENSAJES CLAVE



INTRODUCCIÓN

PREVALENCIA IC EN ESPAÑA

En España hay **770.000 personas afectadas por IC**, lo que equivale a la población de la provincia de Córdoba



Entre el 4,7% y el 6,8% en personas mayores de 45 años padecen IC. Esta cifra alcanza el **16% en los mayores de 75 años**



La IC representa **más de un 25% de todos los ingresos por enfermedades cardíacas** en España

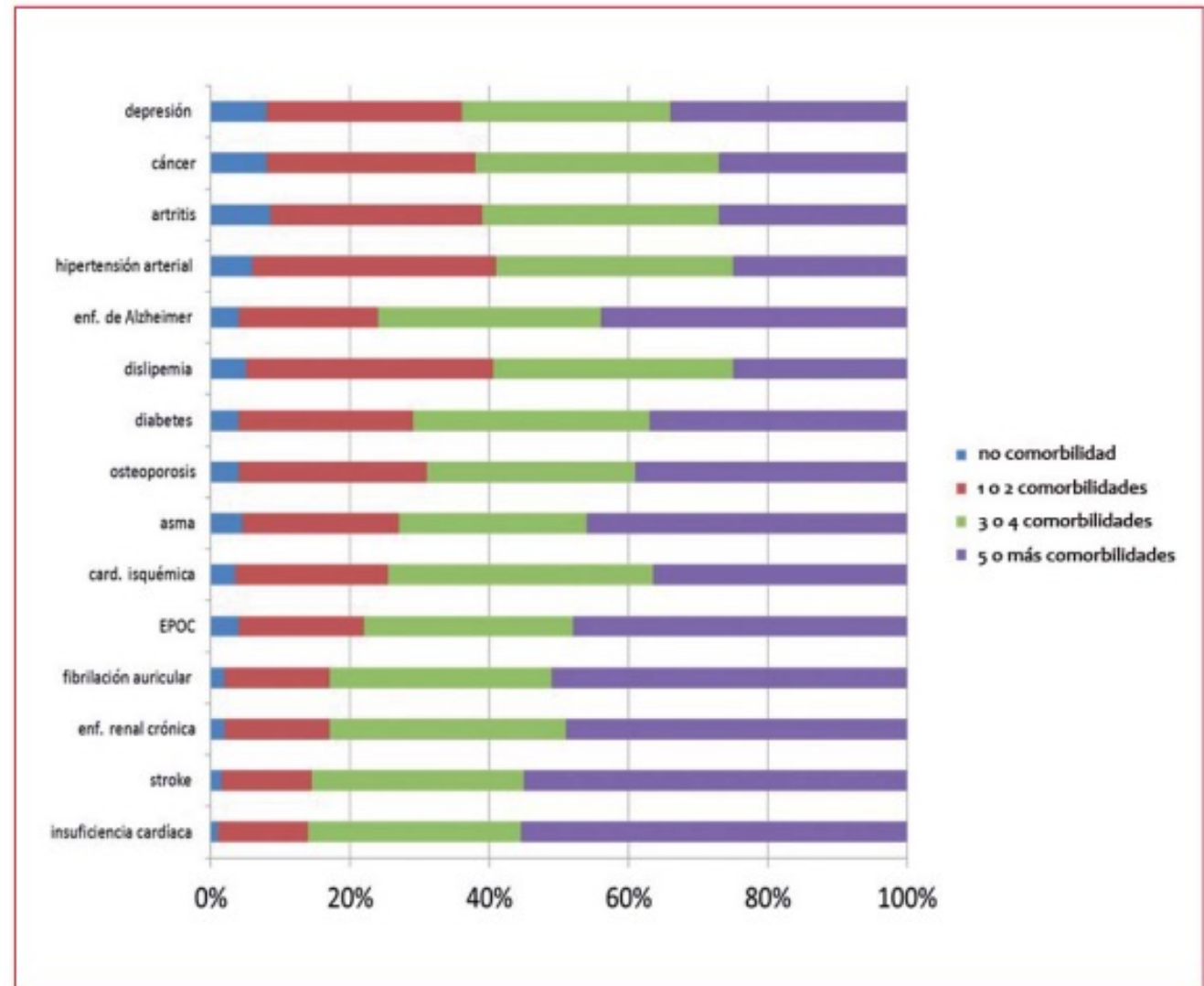


17.900.000
FALLECIDOS EN 2019 EN EL MUNDO

Objetivo 2025: Insuficiencia Cardíaca. Necesidades urgentes y garantías ante un problema sanitario de primer orden en España. Madrid: Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia; 2021

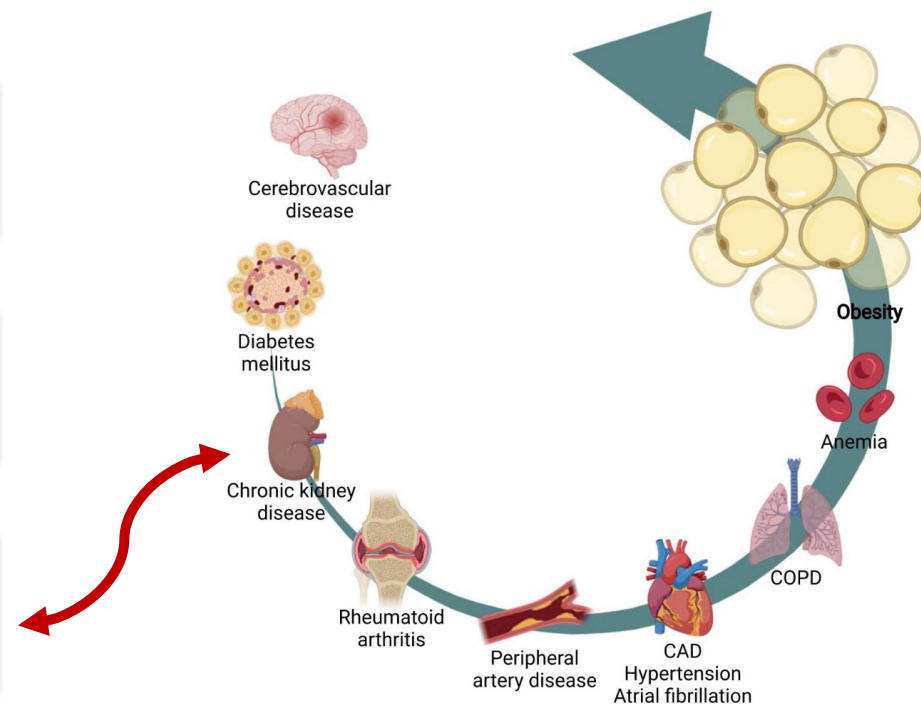
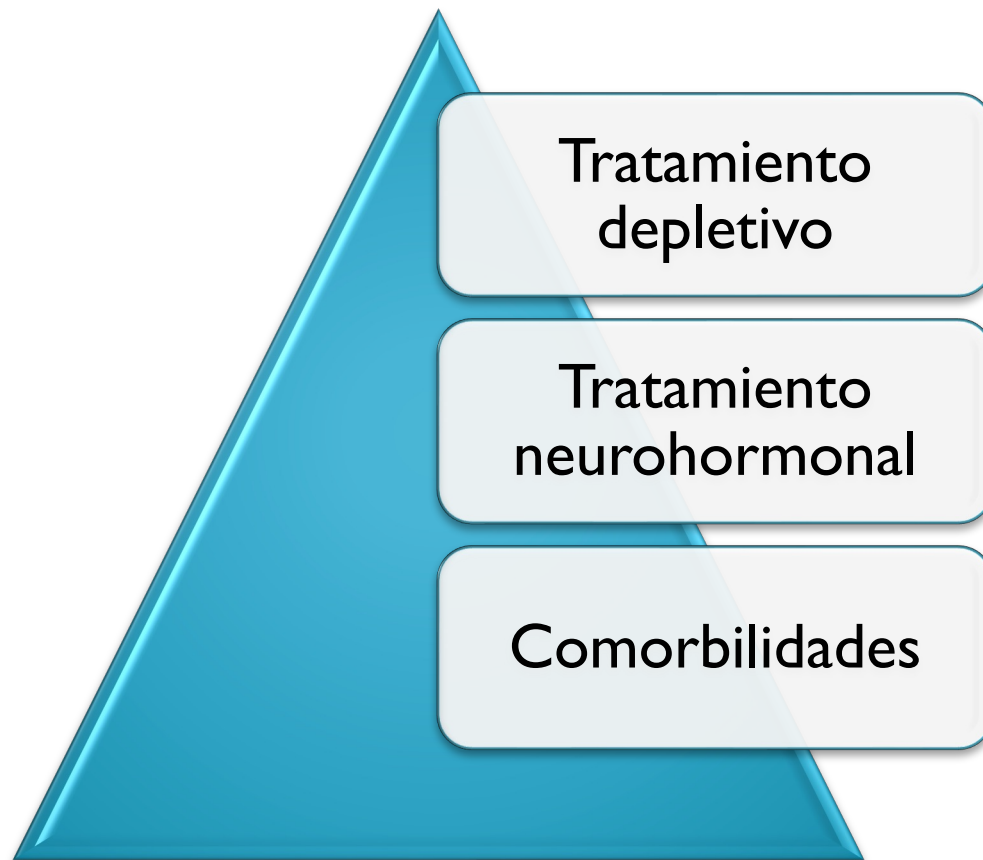
INTRODUCCIÓN

COMORBILIDADES



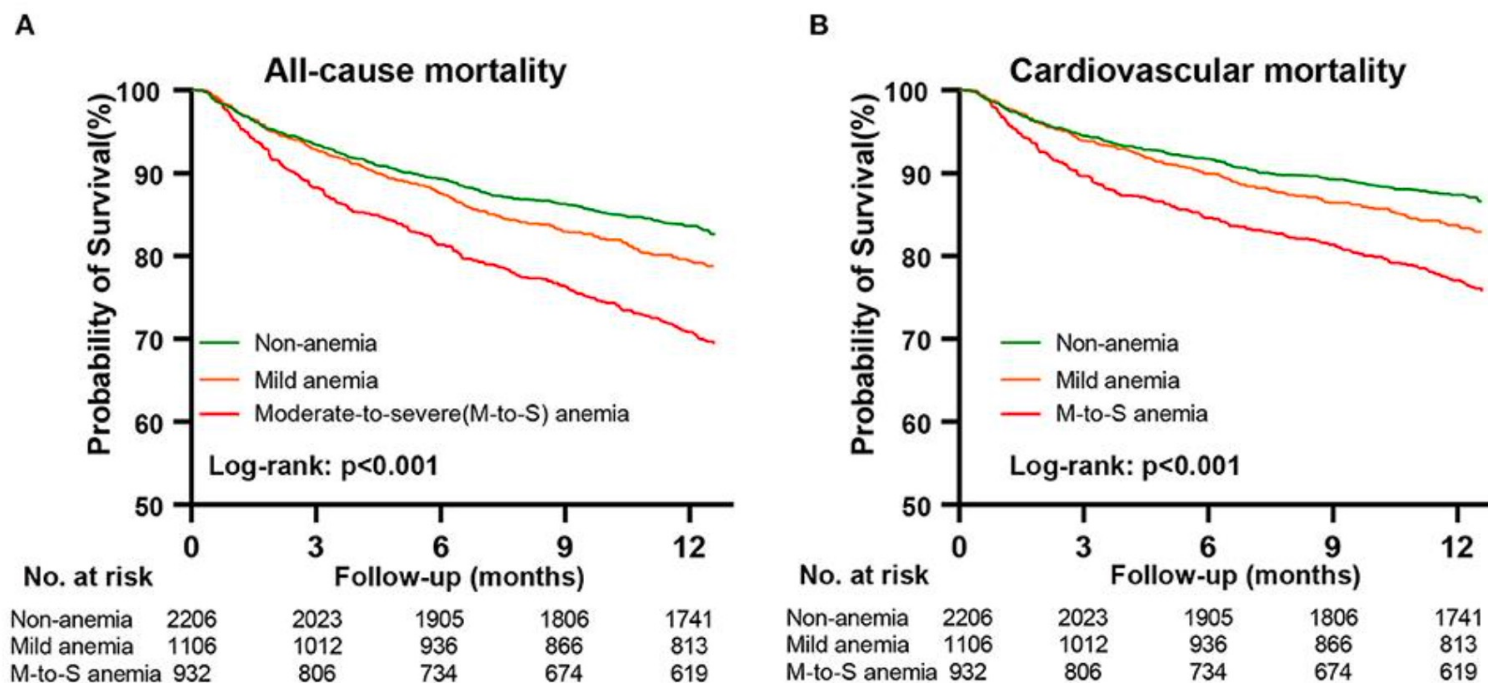
Melo M, Alvarez M, Montes A, et al. Manejo de las comorbilidades en la insuficiencia cardíaca. Rev Urug Cardiol. 2021;36(1):24-30.

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

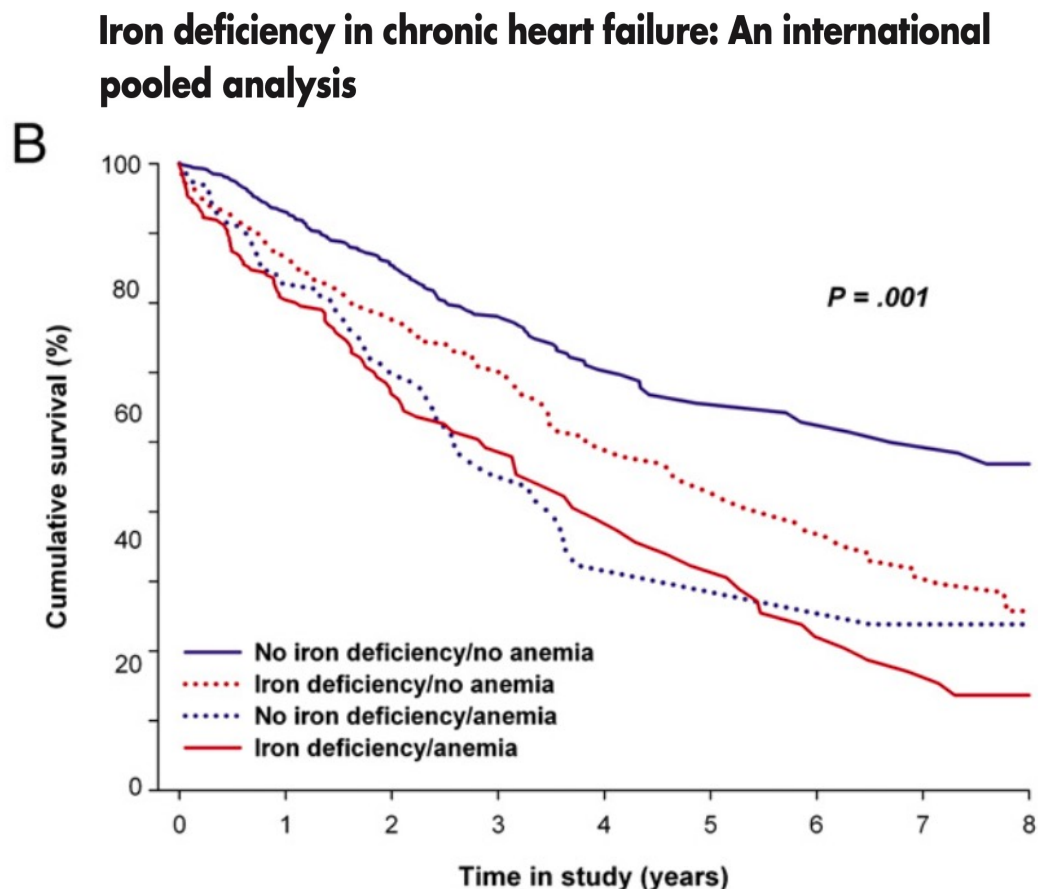
Anemia como factor pronóstico



HERO Study. Front Cardiovasc Med. 2022 May 4;9:856246

INTRODUCCIÓN

Pero... también ferropenia sin anemia



Anker SD, Colet JC, 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

INTRODUCCIÓN

INSUFICIENCIA CARDÍACA



DÉFICIT DE HIERRO

- ICC: 30-55%
- ICA: 50-80%



EVENTOS ADVERSOS

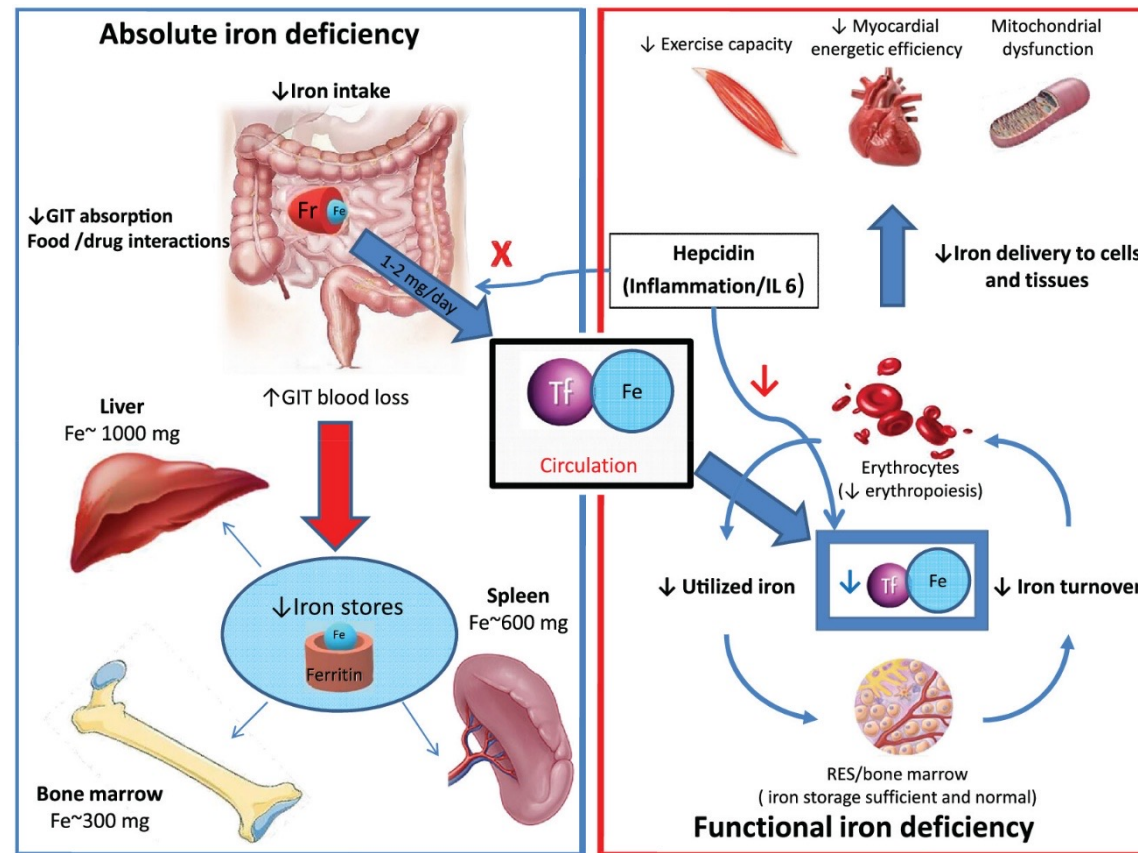
- Clase funcional
- Calidad de vida
- Hospitalizaciones
- Mortalidad cardiovascular

INDEPENDIENTE DE PRESENCIA O NO DE ANEMIA



MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

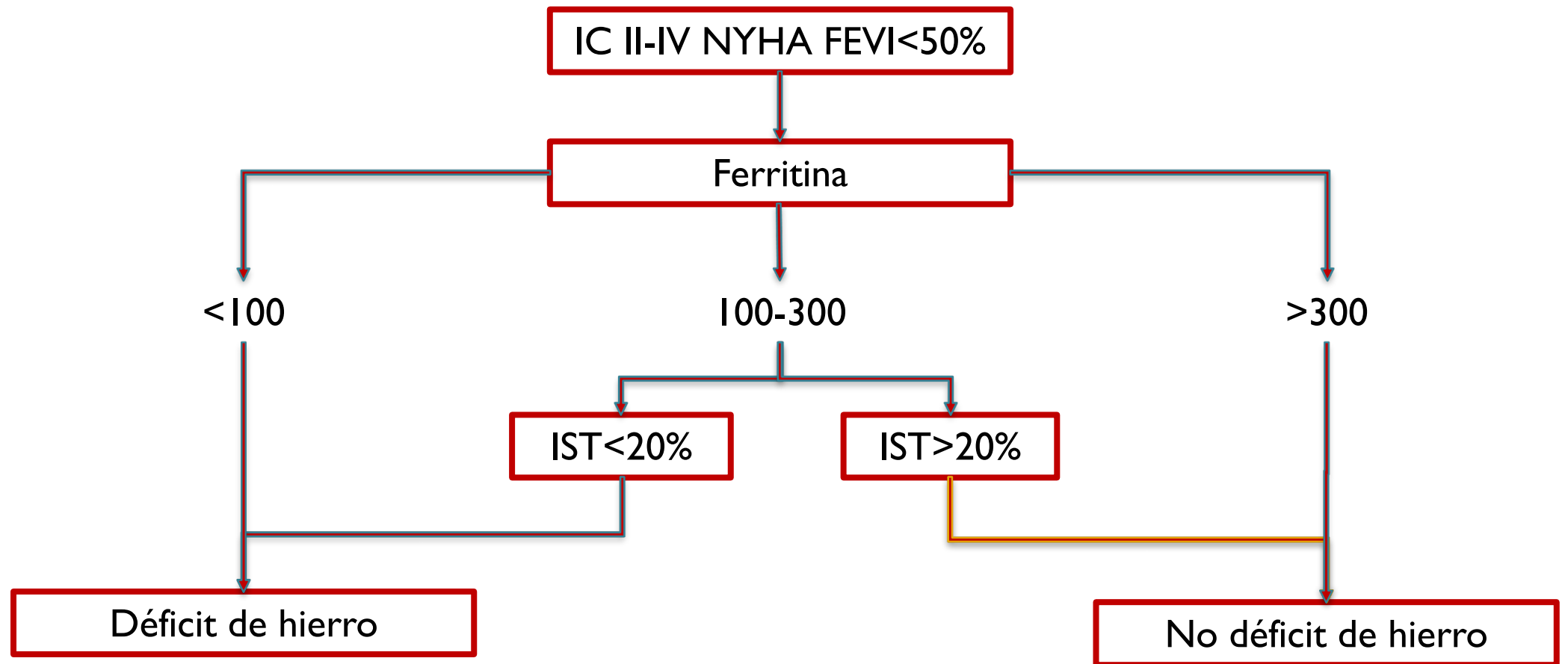
VARIAS ETIOLOGÍAS...



Esc Heart Fail. 2021;8(4):2368-2379

PERO MISMO TRATAMIENTO: Fe IV

DIAGNÓSTICO



McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Actualización 2023 de la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Sociedad Europea de Cardiología; 2023.

EVIDENCIA CLÍNICA

2021 HF guidelines			2023 Update of HF guidelines		
Recommendations	CoR	LoE	Recommendations	CoR	LoE
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with LVEF <45% and iron deficiency to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity and QoL.	Ila	A	Intravenous iron supplementation is recommended in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, <u>to alleviate HF symptoms and improve quality of life.</u>	I	A
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic HF patients recently hospitalized for HF and with LVEF <50% and iron deficiency to reduce the risk of HF hospitalization.	Ila	B	Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose or ferric derisomaltose should be considered in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, <u>to reduce the risk of HF hospitalization.</u>	Ila	A

EVIDENCIA CLÍNICA

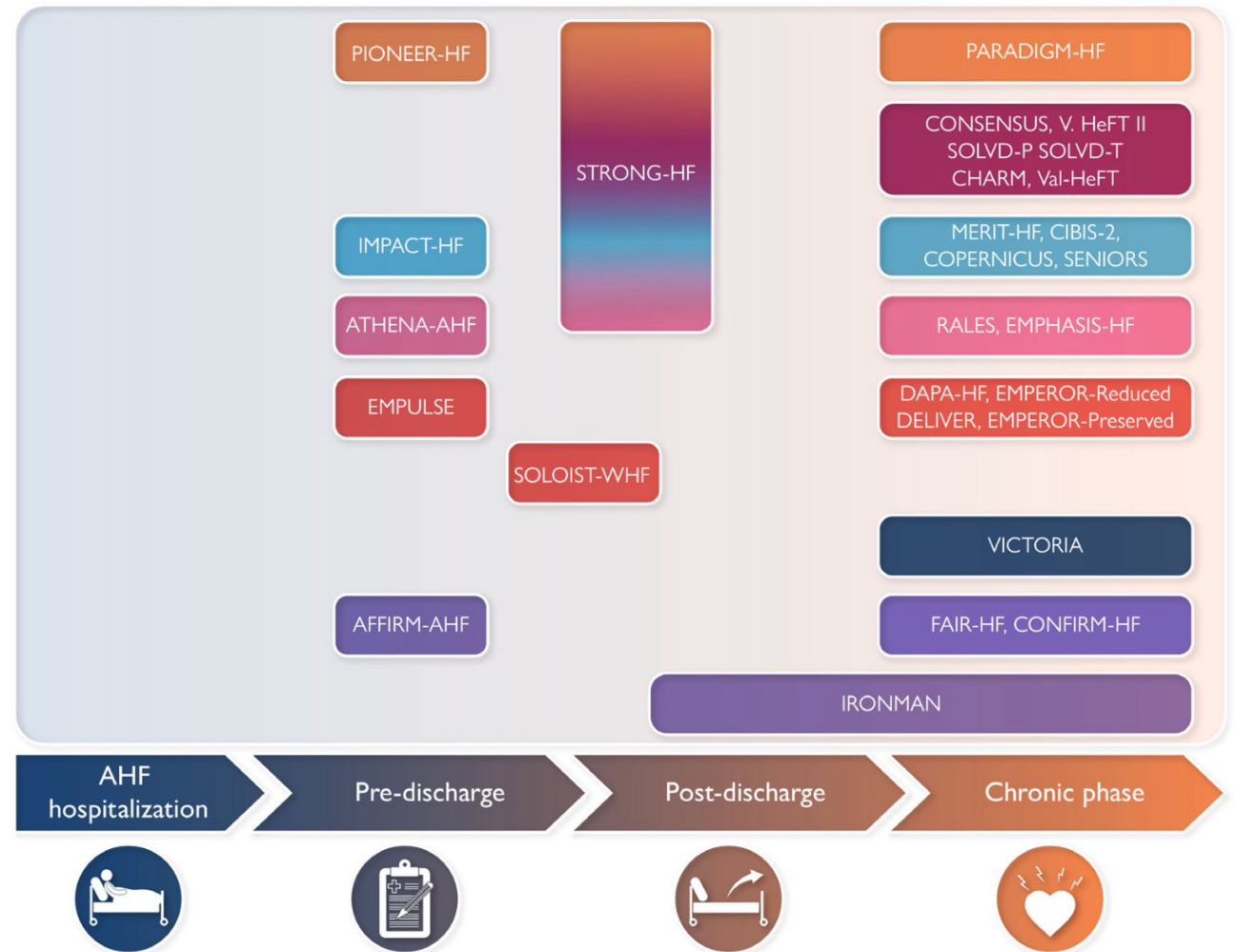


European Society
of Cardiology

European Journal of Heart Failure (2023) 25, 1115–1131
doi:10.1002/ehf.2888

CONSENSUS STATEMENT

**Pre-discharge and early post-discharge
management of patients hospitalized for acute
heart failure: A scientific statement by the
Heart Failure Association of the ESC**



Eur J Heart Fail. 2023 Jul;25(7):1115-1131.

AFFIRM-AHF (2020)

Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial



ICA recientemente hospitalizados con FEVI <50%



Endpoint primario: evento combinado de muerte cardiovascular y hospitalizaciones totales por IC



n=1132



Disminución de un 26% de hospitalizaciones por IC.

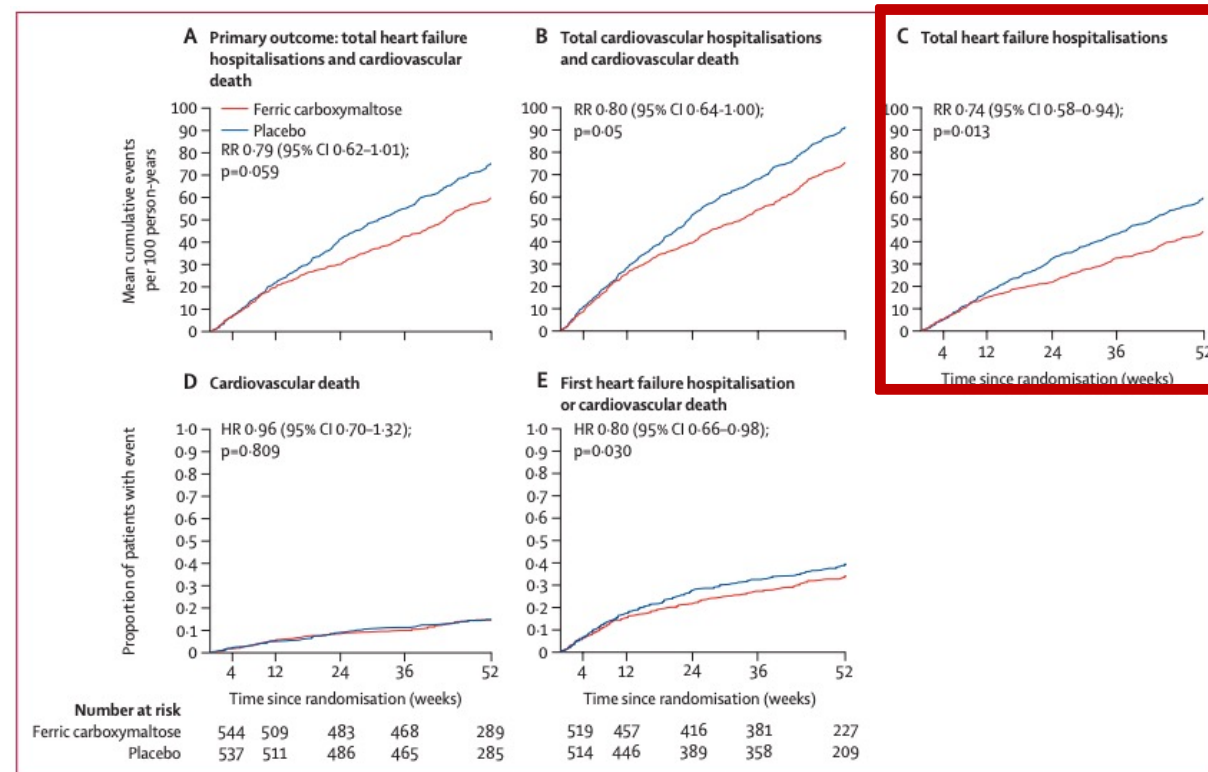


Sin diferencias en muerte cardiovascular.



Mejoría calidad de vida, síntomas y capacidad de ejercicio.

¡PACIENTES FRÁGILES!



Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904.

IRONMAN (2022)



ICC AMBULATORIOS con FEVI <45%, NYHA 2-3



Endpoint primario: ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular



n=1137



Disminución de hospitalizaciones por IC, sin diferencias significativas.



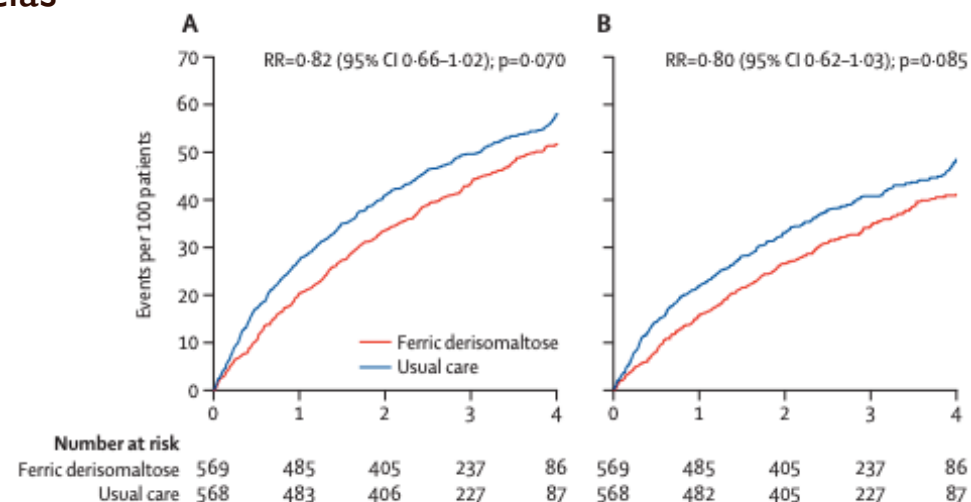
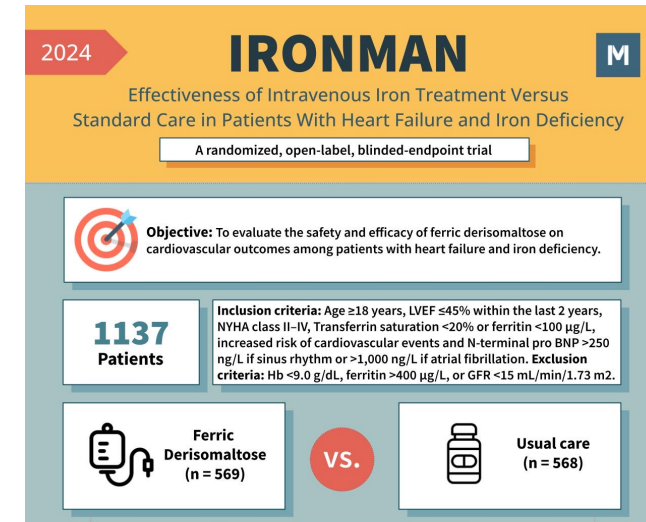
Sin diferencias en mortalidad cardiovascular.



ANÁLISIS POR COVID-19 → **SIGNIFICATIVO**



Mejoría calidad de vida, síntomas y capacidad de ejercicio.



Lancet. 2022 Dec 17;400(10369):2199–2209.

METAANÁLISIS 2023

Effect of Intravenous Iron Replacement on Recurrent Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Mortality in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency: A Bayesian Meta-Analysis

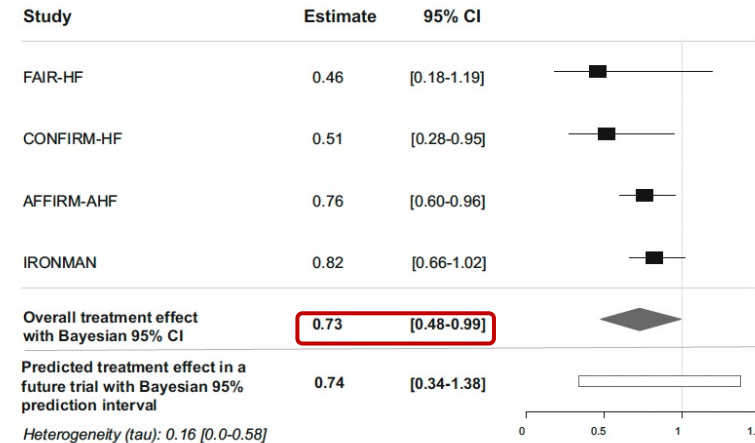
Intravenous Iron Replacement

Treatment of iron-deficient HFrEF patients with intravenous iron appears to reduce a combined endpoint of CV mortality & HF hospitalization. However, Bayesian analyses suggest uncertainty is still present.

At this stage, there is no evidence for any differential treatment effects for subgroups of patients based on sex, age, HF aetiology, eGFR, haemoglobin, %TSAT, ferritin levels or NYHA functional class.



Importantly, ongoing trials such as HEART-FID (NCT03037931) and FAIR-HF2 (NCT03036462) will provide further insights.



	Effects in subgroups		Interaction
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RRR (95% CI)
Sex: female / male	0.90 [0.57-1.37]	0.65 [0.39-0.97]	1.49 [0.95-2.37]
Age (years): < vs ≥69.4	0.59 [0.34-0.93]	0.82 [0.53-1.20]	0.68 [0.40-1.15]
Heart failure aetiology: ischaemic vs non-ischaemic (incl. unknown)	0.63 [0.42-0.90]	0.89 [0.5-1.40]	0.73 [0.42-1.33]
TSAT (%): < vs ≥20	0.69 [0.41-0.98]	0.95 [0.57-1.63]	0.75 [0.40-1.34]
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73m²): ≤ vs >60	0.73 [0.48-1.02]	0.74 [0.44-1.20]	0.97 [0.56-1.68]
Haemoglobin (g/dL): < vs ≥11.8	0.69 [0.39-1.06]	0.78 [0.53-1.10]	0.95 [0.53-1.60]
Ferritin (µg/L): < vs ≥35 µg/L	0.85 [0.53-1.38]	0.69 [0.40-1.01]	1.26 [0.72-2.48]

Anker S et al. *European Journal of Heart Failure* (2023) 25, 1080–1090

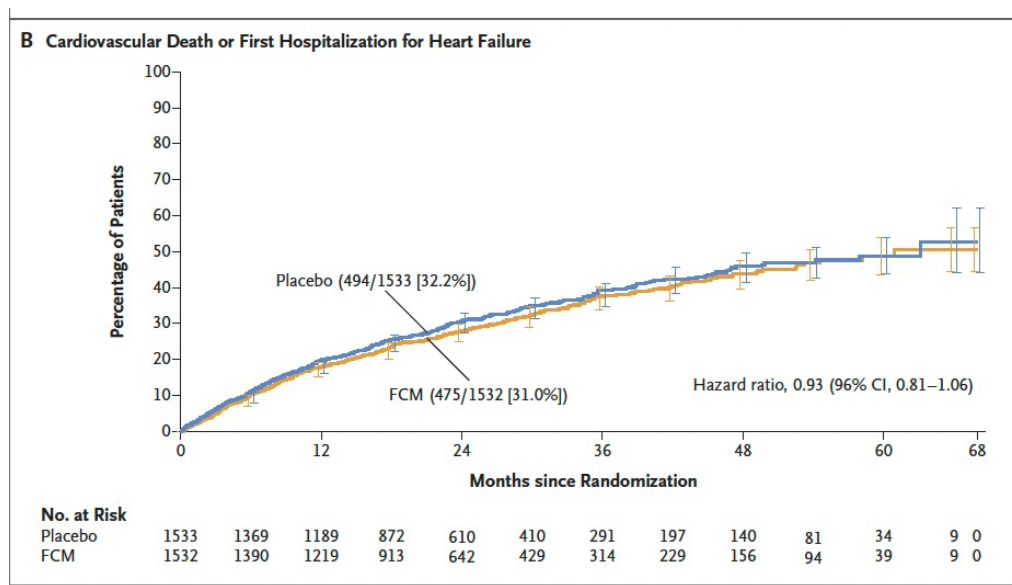
HEART-FID (2023)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency

Robert J. Mentz, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Frank W. Rockhold, Ph.D.,



Mentz R et al NEJM 2023 Aug 26



ICC con FEVI <40%, AMBULATORIOS.



n = 3065



Endpoint primario: mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardíaca



¡No se alcanza significación estadística!

- IST alrededor de 24%
- 2/3 ferritina <100
- Inclusión en pandemia COVID-19
- Población ambulatoria

METAANÁLISIS 2025

6 estudios: FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-HF, IRONMAN, HEART-FID y **FAIR-HF2**



Endpoint primario: mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca



Significativo a corto (<12m) y largo plazo



¡A costa de hospitalizaciones y mortalidad!



¿IST<20%?

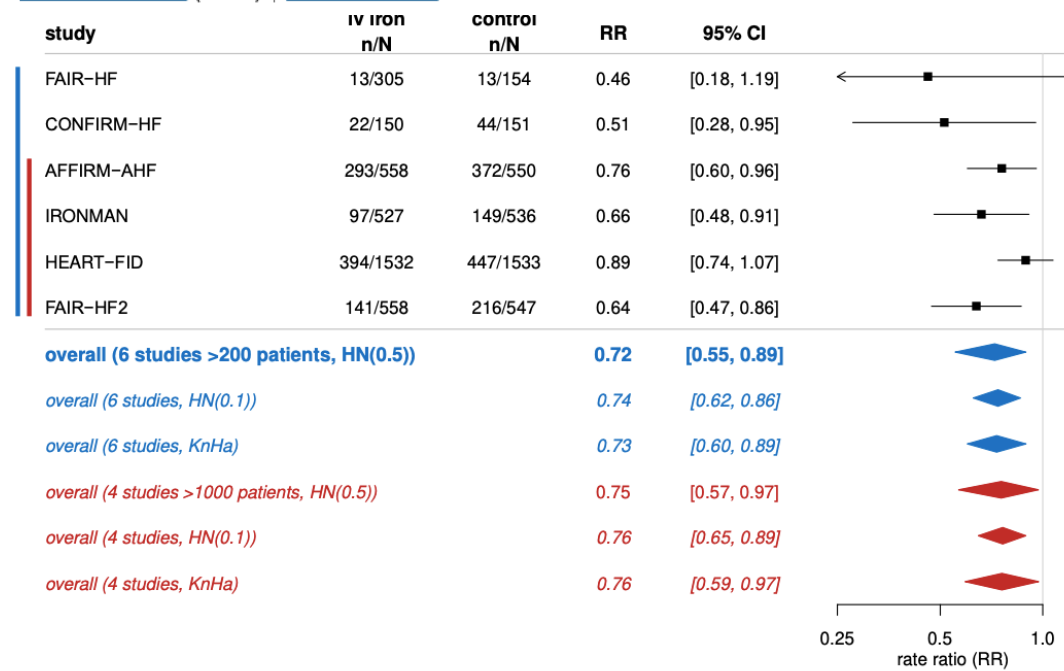
- Peor pronóstico
- Más beneficio

Article | Published: 30 March 2025

Systematic review and meta-analysis of intravenous iron therapy for patients with heart failure and iron deficiency

[Stefan D. Anker](#) , [Mahir Karakas](#), [Robert J. Mentz](#), [Piotr Ponikowski](#), [Javed Butler](#), [Muhammad Shahzeb Khan](#), [Khawaja M. Talha](#), [Paul R. Kalra](#), [Adrian F. Hernandez](#), [Hillary Mulder](#), [Frank W. Rockhold](#), [Marius Placzek](#), [Christian Röver](#), [John G. F. Cleland](#) & [Tim Friede](#)

[Nature Medicine](#) (2025) | [Cite this article](#)



Nat Med. 2025;31(8):2640-2646

IC FEV_p



ESC
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) 45, 3789–3800
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae479>

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH
Heart failure and cardiomyopathies

Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial

Stephan von Haehling^{1,2*}, Wolfram Doehner^{3,4,5}, Ruben Evertz^{1,2},
Tania Garfias-Veitel^{1,2}, Carlotta Derad^{2,6}, Monika Diek⁴, Mahir Karakas^{7,8},
Ralf Birkemeyer⁹, Gerasimos Filippatos¹⁰, Mitja Lainscak^{11,12},
Javed Butler^{13,14}, Piotr Ponikowski¹⁵, Michael Böhm¹⁶, Tim Friede^{2,6},
and Stefan D. Anker^{3,4*}

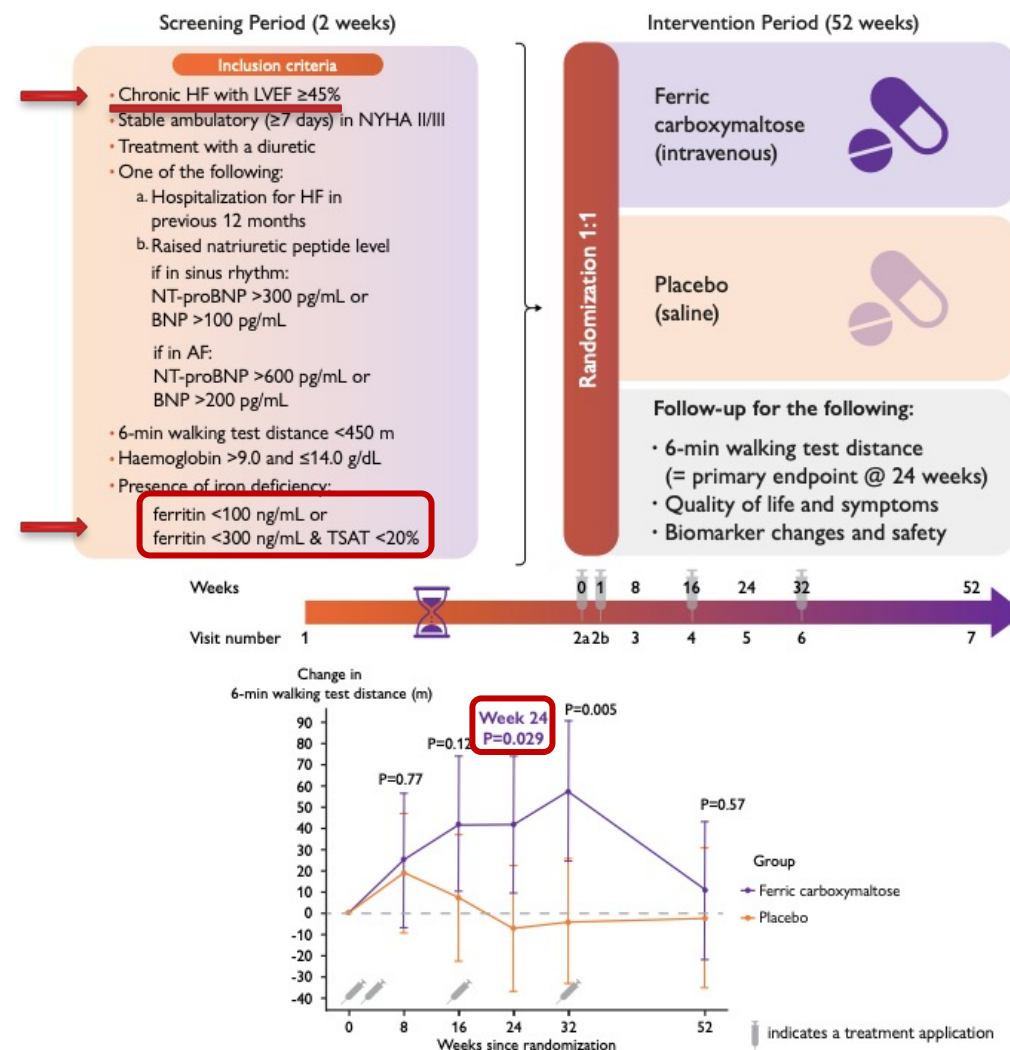
FAIR-HFpEF



Test de la marcha a los 6 minutos



Aumento de distancia recorrida en semana 24



Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial. Eur Heart J. 2024 Oct 5;45(37):3789-3800.

EVIDENCIA CLÍNICA

Evidencia del tratamiento de CMF en IC



La administración de **hierro intravenoso (como CMF)** en IC-FEr y en IC-FElr²:



MEJORA:

- Los síntomas de la IC
- La CVRS y la función



El riesgo de hospitalización por IC

Metanálisis⁴



N = 7.175 IC (6 ensayos clínicos: FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID, FAIR-HF2)

• Tratamiento CMF* vs placebo

*Excepto IRONMAN, donde se evalúa la derisomaltosa férrica

El tratamiento con CMF:



Riesgo hospitalizaciones IC + mortalidad CV:



- 12 meses: (RR 0,72; IC95%, 0,55-0,89)
- Todo el seguimiento: (RR 0,81; IC95%, 0,63-0,97)



Riesgo hospitalizaciones IC:



- 12 meses: (RR 0,69; IC95%, 0,48-0,88)
- Todo el seguimiento: (RR 0,78; IC95%, 0,55-0,98)

Estudios de vida real^{5,6}



N = 235

(40,8% IC-FEr; 17,4% IC-FElr; 41,7% IC-FEc)

Tratamiento CMF durante 3 meses

CMF MEJORA:

- Parámetros analíticos*
- Clase funcional**

* Excepto péptidos natriuréticos en IC-FElr

** Menos probable en IC-FEc



N = 890

IC aguda, prevalencia DH 91,2% (58,5% IC-FEr; 41,5% IC-FEc)

Tratamiento CMF vs no tratamiento

CMF:

Riesgo de visitas a urgencias, reingresos y muerte a los 6 meses

- IC-FEr: reducción riesgo absoluto (10%) y riesgo relativo (18%); ($p = 0,049$).
- IC-FEc: reducción riesgo absoluto (9%) y riesgo relativo (15%); ($p = 0,107$).

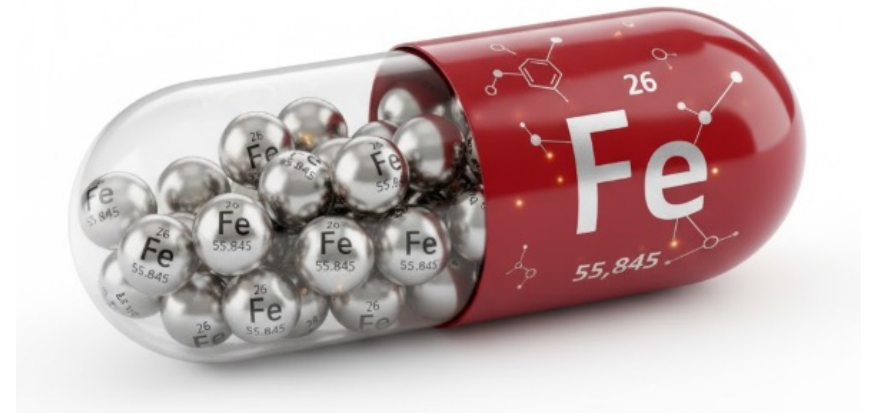
A. Esteban-Fernández and J. de Juan Bagudá. Encuesta nacional sobre el tratamiento del déficit de hierro con carboxi-maltosa férrica en insuficiencia cardiaca en España. REC CardioClinics. 2025.

HIERRO ORAL VS INTRAVENOSO

Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial

Gregory D Lewis¹, Rajeev Malhotra¹, Adrian F Hernandez², Steven E McNulty², Andrew Smith³, G Michael Felker⁴, W H Wilson Tang⁵, Shane J LaRue⁶, Margaret M Redfield⁷, Marc J Semigran¹, Michael M Givertz⁸, Peter Van Buren⁹, David Whellan¹⁰, Kevin J Anstrom², Monica R Shah¹¹, Patrice Desvigne-Nickens¹¹, Javed Butler¹², Eugene Braunwald⁸; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network

The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 May 16;317(19):1958-1966.



Endpoint primario: cambio en el pico VO_2 a las 16 semanas



No diferencias significativas

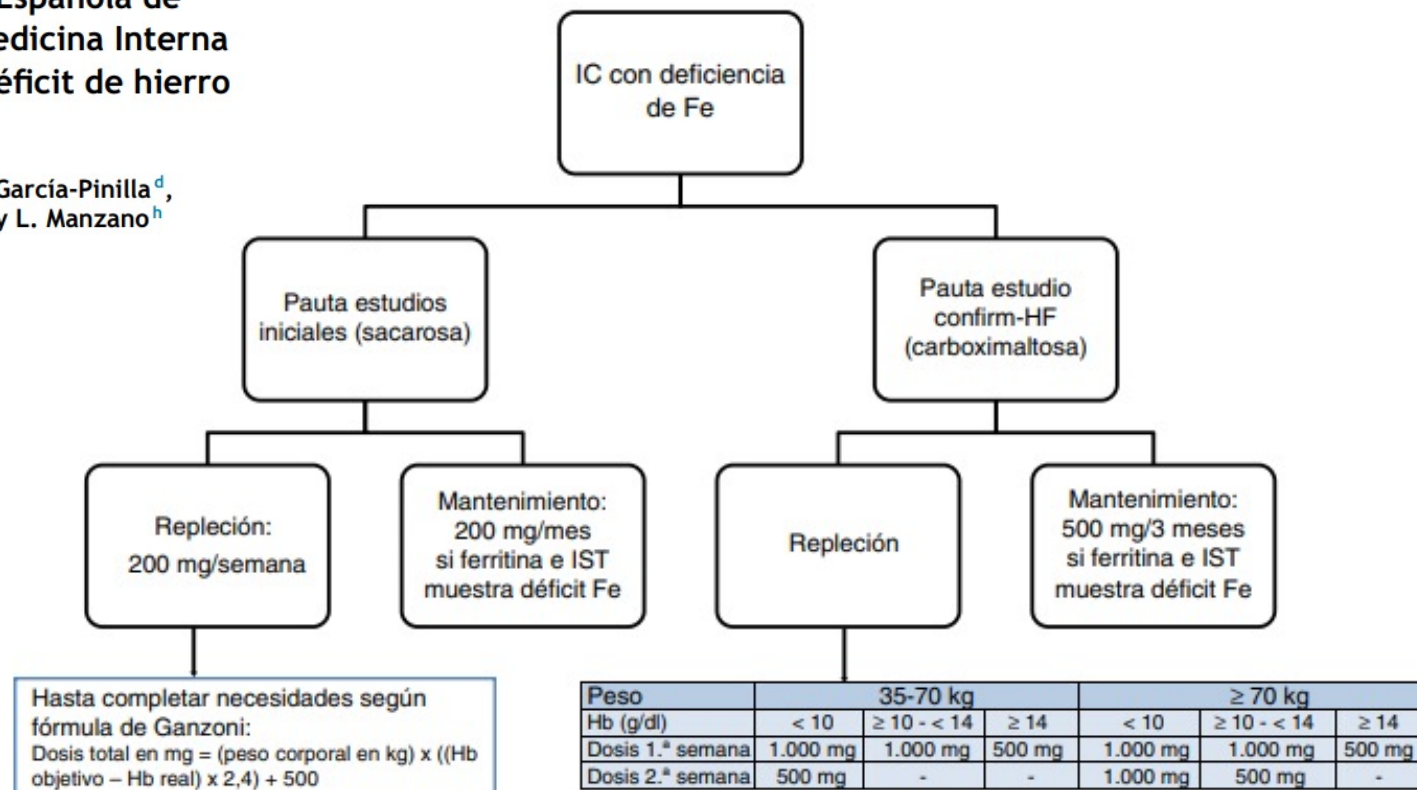


Peor adherencia y más efectos adversos.

HIERRO ORAL VS INTRAVENOSO

Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

N. Manito^{a,*}, J.M. Cerqueiro^b, J. Comin-Colet^c, J.M. García-Pinilla^d,
A. González-Franco^e, J. Grau-Amorós^f, J.R. Peraira^g y L. Manzano^h



Rev Clin Esp (Barc). 2017 Jan-Feb;217(1):35-45.

NUEVAS PERSPECTIVAS

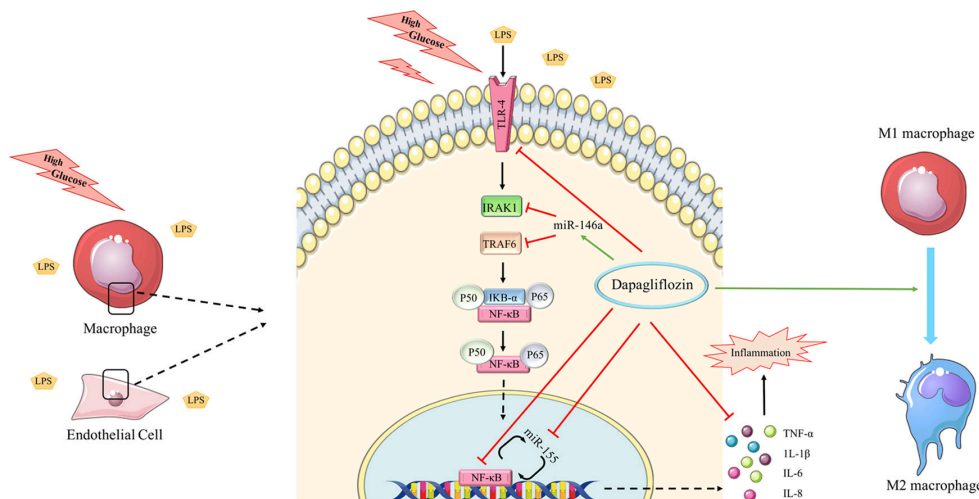
Efecto iSGLT2 / ¿ARNI?

Disminución de la inflamación

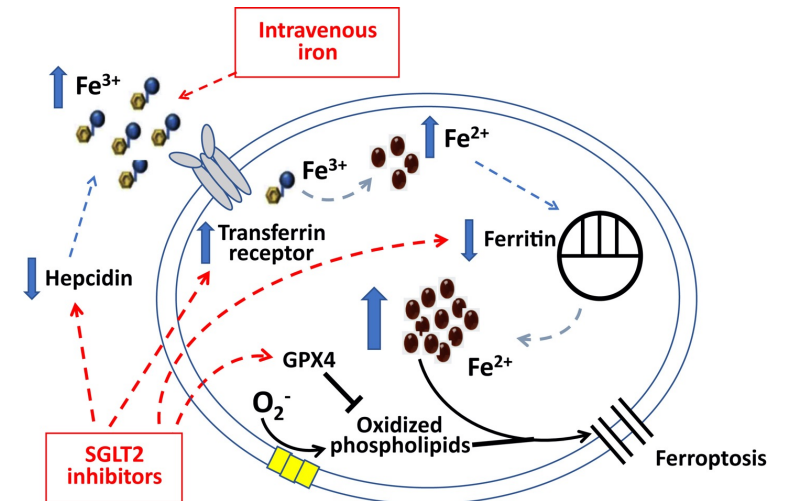
Descenso de la hepcidina y estimulación de la eritropoyesis

Bajada de niveles de IST y ferritina con aumento de la hemoglobina

¿Posible acción sinérgica de iSGLT2 + Fe IV?



Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi AA, Falak R, Hajimiresmaei SJ, Shafiei M. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF-κB activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2022;918:174715. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174715

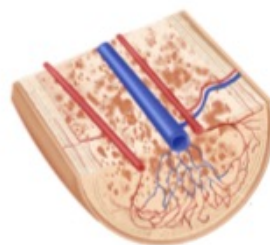


Packer M. Potential interactions when prescribing SGLT2 inhibitors and intravenous iron in combination in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2023;11:106–114. doi: 10.1016/j.jchf.2022.10.004

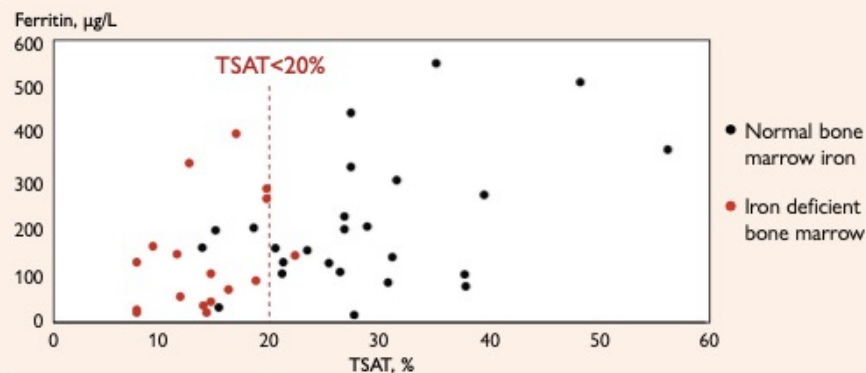
NUEVAS PERSPECTIVAS

IST > Ferritina

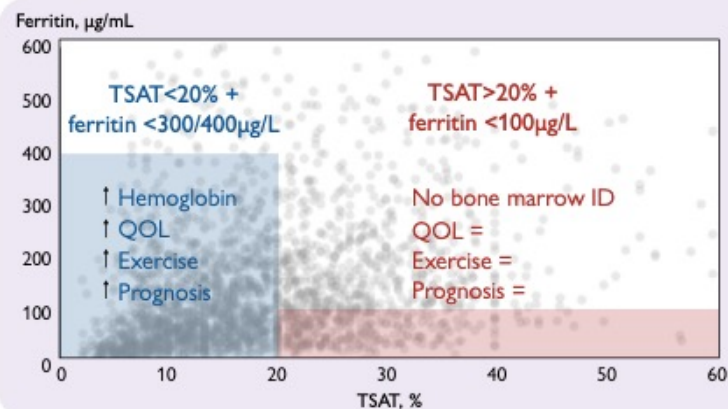
Intravenous iron in heart failure: only when needed



Bone marrow



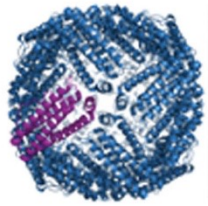
Clinical response



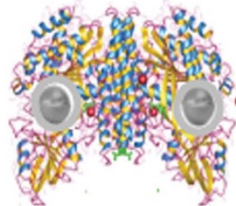
European Heart Journal (2024) 00, 1–3

NUEVAS PERSPECTIVAS

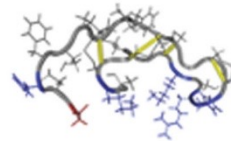
Ferritin



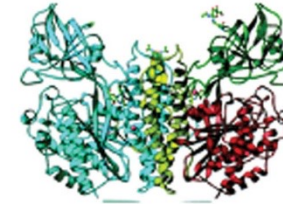
Transferrin saturation



Hepcidin



Soluble transferrin receptor

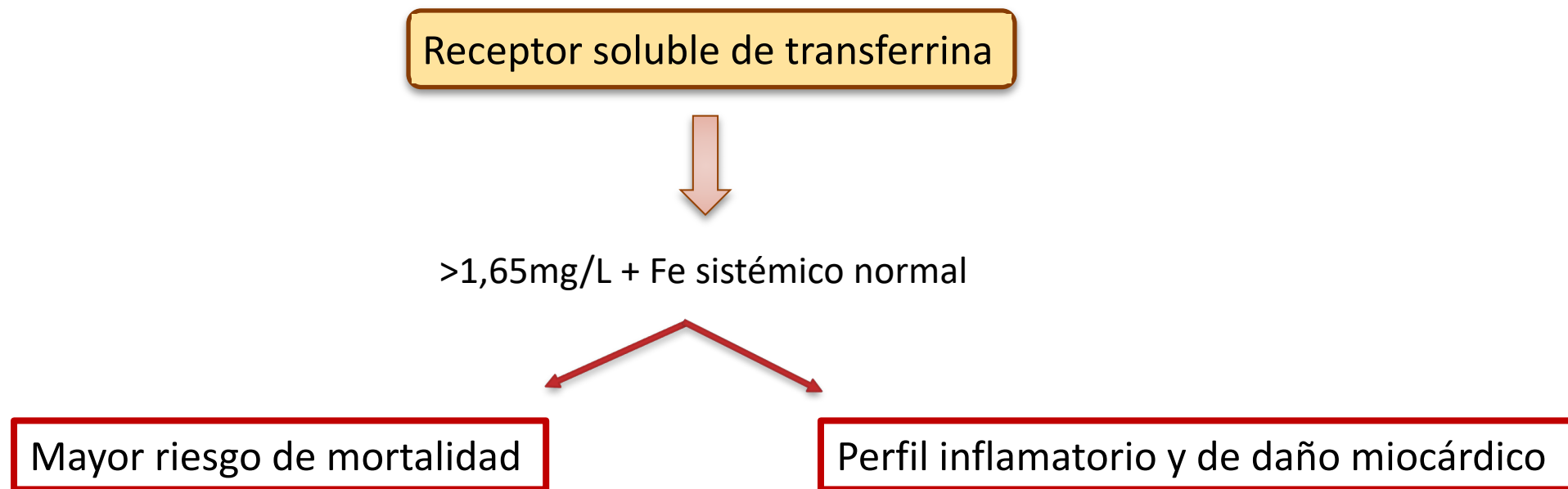


Intracellular storage of iron in nonreactive form	Bloodstream transport of iron in nonreactive form	Efflux of iron out of cells into bloodstream	Entry of iron into cells from the bloodstream
Produced in response to increases in intracellular iron and to inflammation	Reflects iron availability and delivery to target tissues	Produced in response to increases in serum iron and to inflammation	Produced when cytosolic iron levels are low
< 15-20 µg/L indicative of iron depletion, but rarely seen in heart failure	TSAT < 20% generally indicative of favorable response to IV iron	Higher values generally indicative of functional iron deficiency	Higher values generally indicative of intracellular iron deficiency
Values > 15-20 µg/L not helpful in identifying iron deficiency	Uncertain sensitivity of TSAT in discerning effects of IV iron on exercise capacity	Assays often measure fragments and are not standardized	Assays are not standardized and reflect erythroblast (not myocyte) demands

Redefining Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation. 2024 Jul 9;150(2):151-161.

“Proponemos que se abandone la actual definición de deficiencia de hierro basada en la ferritina en la insuficiencia cardíaca y que se adopte una definición basada en la hipoferremia (TSAT <20%).”

NUEVAS PERSPECTIVAS



Ramos-Polo R et al. J Clin Med. 2024;13(16):4742

MENSAJES CLAVE

- 1.- **Ferropenia** es **factor pronóstico independiente** de la presencia de anemia.
- 2.- **Fácil** de diagnosticar y de tratar
- 3.- **IST** mejor indicador de buena respuesta a hierro IV que ferritina.
- 4.- **Cada vez mas evidencia...**

Capacidad funcional

Hospitalizaciones

Síntomas

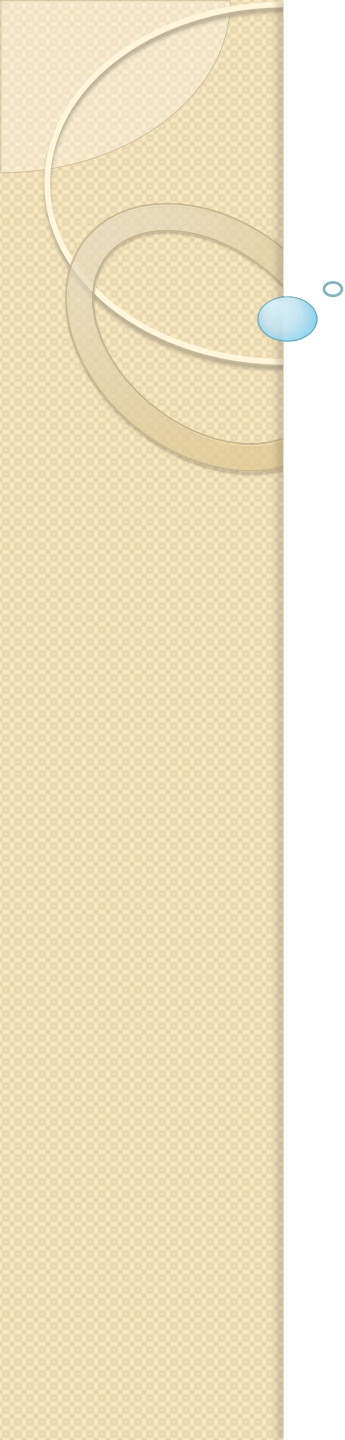
- 5.- Necesidad de **más estudios:**

¿iSGLT2?

¿IC FEVIp?

¿Mortalidad CV?

¿Biomarcadores?



MUCHAS GRACIAS