



Deficiencia funcional de hierro y anemia por enfermedad crónica

Tomás Urrego Callejas

Residente de Medicina Interna
Universidad de Antioquia

Introducción

El hierro es un metal de transición, que en sus estados de oxidación más frecuentes (+2 - ferroso, +3 - férrico) es un componente fundamental para el ser humano. Está implicado en el proceso de respiración celular y es el sustrato estructural del grupo hemo, el cual está encargado a su vez del transporte de oxígeno, entre otras funciones (1).

El contenido total de hierro en el cuerpo se distribuye de dos formas: el que está asociado al grupo hemo (componente fundamental de la hemoglobina, mioglobina, y otras proteínas); y el hierro no asociado al grupo hemo, almacenado en complejos de ferritina principalmente en el hígado, la médula ósea y el bazo (1).

A pesar de su importancia en la fisiología descrita, el hierro, a través de su capacidad para aceptar y donar electrones, también es fuente de radicales libres de oxígeno, principalmente en las reacciones enzimáticas de reducción y oxidación.

Es por ello que la concentración de hierro corporal está estrictamente regulada - desde su absorción por los enterocitos a través del transportador de metales divalentes (DMT1), su reducción de férrico a ferroso por el citocromo B duodenal, su posterior exporte a circulación a través de la ferroportina, y finalmente la unión a la transferrina y la llegada a los tejidos donde se almacena como hierro férrico en la ferritina (1,2).

Hay diferentes estrategias que emplea el organismo para lograr controlar los niveles de hierro: en caso de anemia por deficiencia de hierro, los enterocitos sintetizan más citocromo B duodenal, DMT1, y ferroportina.

Por el contrario, en estados de exceso de hierro, el hígado sintetiza la hepcidina. Ciertas citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina 6 incrementan la síntesis de hepcidina, a través de la señalización dada por STAT-3. Este péptido tiene efectos en el enterocito, donde regula a la baja el DMT1, disminuyendo su absorción, y genera la internalización de la ferroportina, disminuyendo el aporte de hierro (2).

La hepcidina es inhibida por la eritroferrona, una hormona producida por los eritroblastos en respuesta a la eritropoyetina, lo que incrementa la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina (3).

A continuación, se desarrollarán dos patologías que están profundamente relacionadas con el metabolismo del hierro: la deficiencia funcional de hierro, y la anemia por enfermedad crónica.

Deficiencia funcional de hierro

La deficiencia funcional de hierro (DFH) es un estado en el cual hay una incorporación insuficiente del hierro a los precursores eritroides en presencia de unas reservas de hierro (ferritina, hierro medular) aparentemente normales. Los dos principales mecanismos fisiopatológicos son: la anemia por enfermedad crónica, y la deficiencia funcional de hierro en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis.

El perfil bioquímico usual de la deficiencia funcional de hierro es: ferritina normal (>100 ug/L en pacientes sin hemodiálisis, > 200 ug/L en pacientes en hemodiálisis), un porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) < 20 %, y una hemoglobina reticulocitaria < 25 pg (**ver tabla 1**). Otras variables como el hierro sérico y la capacidad total de unión al hierro (TIBC) podrían estar disminuidas. La medición del receptor soluble de transferrina, la protoporfirina de zinc son pruebas no estandarizadas que en no se usan en la práctica clínica diaria. Por último, el análisis de hierro medular a través de la tinción de azul de Prusia de Perl, si bien se considera como el estándar de oro, es una prueba invasiva que rara vez se justifica realizar (4).

Deficiencia funcional de hierro y anemia por enfermedad crónica

Tabla 1. Perfil bioquímico en deficiencia absoluta de hierro, deficiencia funcional de hierro, y anemia de enfermedad crónica.

Parámetro	Deficiencia de hierro (absoluta)	Deficiencia funcional de hierro	Anemia de enfermedad crónica (AEC)
Ferritina	↓↓↓ (<15–30 ng/mL)	Normal o ↑ (100 – 300 ng/mL típico)	↑ o normal
TSAT	↓↓↓ (<15 – 20 %)	↓ (<20 %)	↓ (15 – 20 %)
TIBC	↑	↓ o normal	↓ o normal
Hepcidina	↓↓↓	↑	↑
Hemoglobina reticulocitaria	↓ (<28 – 29 pg)	↓	↓ leve o normal
Hierro sérico	↓	↓	↓

La búsqueda de la deficiencia funcional de hierro tiene un fin, más allá del diagnóstico, y es predecir aquellos pacientes que se podrían beneficiar de reposición (usualmente intravenosa) de hierro.

Las principales condiciones que se ha investigado el tratamiento de la deficiencia funcional de hierro son la falla cardíaca, y la enfermedad renal crónica (principalmente en aquellos pacientes con uso de agentes estimulantes de eritropoyesis).

El uso de hierro intravenoso en falla cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida ha sido objeto de múltiples estudios aleatorizados (FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID, FAIR-HF2) (5–10). En la mayoría de estos estudios, se determinó la deficiencia de hierro como absoluta (ferritina < 100 ng/mL) o funcional (ferritina 100-299 y TSAT < 20 %).

Los desenlaces orientados a calidad de vida/capacidad funcional tienen resultados concordantes en la mayoría de estos estudios; la reducción de eventos de hospitalizaciones por falla cardíaca es menos robusta - en algunos de los estudios la reducción fue leve, o documentada en un análisis secundario

(FAIR-HF), o no significativa (FAIR-HF2). Es consistente en todos los estudios mencionados que el uso de hierro intravenoso no impacta en la mortalidad cardiovascular.

Los estudios más recientes, como el HEART-FID y el FAIR-HF2 son los que llamativamente tienen resultados negativos - tanto en desenlace compuesto como en el desenlace de hospitalización por falla cardíaca; por lo que es incierto si las diferencias en los resultados con los estudios con resultados positivos se deban a un mejor tratamiento global de la falla cardíaca, a la diferencia en los desenlaces compuestos, o a la selección de pacientes menos sintomáticos.

Es por esto que la actualización de 2023 de las guías de la sociedad europea de cardiología de falla cardíaca brindan una recomendación clase I, con nivel de evidencia A, en la que nos **recomiendan** suplementar con hierro intravenoso en pacientes con falla cardíaca con FEVI reducida y deficiencia de hierro con el fin de mejorar síntomas y calidad de vida; y una recomendación clase IIa, con nivel de evidencia A, en la que nos **sugieren considerar** el tratamiento con hierro intravenoso con el fin de reducir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca (11).

El otro grupo de pacientes en que se ha estudiado este desenlace es en pacientes con enfermedad renal crónica y requerimiento de agentes estimulantes de eritropoyesis. Esto con el fin de que haya suficiente sustrato para lograr una eritropoyesis eficaz con los agentes estimulantes, llevando a una exposición al paciente a la dosis estrictamente necesaria. En la **tabla 2** se resumen los agentes estimulantes de eritro-

poyesis más frecuentemente usados en el medio, meta terapéutica, y efectos adversos. Usualmente se recurre a ellos en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en terapia de reemplazo renal tipo hemodiálisis; sin embargo, pacientes con estadios más tempranos, como estadio G4, o G5 en etapa pre-diálisis, también podrían llegar a requerir su uso.

Tabla 2. Presentaciones, dosis, y efectos adversos de agentes estimulantes de eritropoyesis

Fármaco	Vida media / Frecuencia	Dosis inicial típica	Metas de terapia	Efectos adversos principales
Eritropoyetina alfa	Corta (8–24 h IV/SC) → 2–3 veces/semana	ERC: 50 – 100 UI/kg 2–3 veces/semana Onco: 150 UI/kg SC 3 veces/semana o 40,000 UI semanal	Hb objetivo: 10–11.5 g/dL (evitar >11.5–12)	HTA, eventos tromboembólicos, resistencia por déficit de hierro, aplasia pura de células rojas (raro)
Darbopoyetina alfa	Intermedia (≈25–48 h) → semanal o cada 2 semanas	ERC no diálisis: 0.45 mcg/kg cada 1–2 semanas Diálisis: 0.45 mcg/kg semanal		HTA, trombosis, posible ↑ riesgo CV si sobrecorrección
Metoxi-polietilenglicol-eritropoyetina beta (CERA)	Larga (≈130 h) → cada 2–4 semanas	0.6 mcg/kg cada 2 semanas (luego mensual)		Similar a otros ESA; HTA, eventos trombóticos

Previamente se utilizaba la fórmula de Ganzoni para determinar el déficit total de hierro para realizar la repleción con hierro intravenoso. Sin embargo, dicho enfoque es engorroso, la fórmula tiene defectos como la sub/sobre estimación del déficit en contextos de inflamación, y los ensayos clínicos (sobretudo los de falla cardíaca) utilizaron esquemas simplificados, que son los que se resumen en la tabla 3. Las dos presentaciones que más usamos en nuestro medio son el hierro sacarato, y el hierro carboximaltosa.

Deficiencia funcional de hierro y anemia por enfermedad crónica

Tabla 3. Presentaciones, dosis, y efectos adversos de hierro intravenoso

Formulación	Dosis máxima por administración	Esquema típico	Ventajas	Principales efectos adversos
Hierro sacarato	200 mg por dosis (máx. 600 mg/semana)	Dosis repetidas (100–200 mg en 5–10 sesiones)	Amplia experiencia, buen perfil de seguridad	Hipotensión leve, náuseas, cefalea, reacciones locales
Carboximaltosa férrica	750–1000 mg por dosis (según peso)	1–2 dosis separadas por ≥ 7 días	Permite reposición rápida, menos infusiones	Hipofosfatemia (importante), cefalea, HTA transitoria, náuseas
Hierro isomaltósido	Hasta 1000–1500 mg en una sola infusión	Dosis única total o fraccionada	Dosis total en una sola sesión, baja tasa de reacciones	Reacciones de hipersensibilidad, exantema, náuseas
Hierro dextrano de bajo peso molecular	Hasta dosis total calculada (puede ser >1000 mg)	Dosis total en una sola infusión (requiere dosis test)	Permite reposición completa en una sola administración	Anafilaxia (rara pero relevante), artralgias, fiebre
Hierro dextrano de alto peso molecular	Similar al de bajo peso	No recomendado actualmente	—	Mayor riesgo de anafilaxia severa
Ferumoxytol	510 mg por dosis (2 dosis separadas por 3–8 días)	2 dosis (total 1 g)	Administración rápida, útil en ERC	Hipotensión, mareo, interferencia con RMN, reacciones alérgicas
Gluconato férrico	125 mg por dosis	Múltiples dosis (8–10 sesiones)	Seguro en diálisis	Hipotensión, náuseas, rubor

Anemia por enfermedad crónica/inflamación

El nombre de anemia por enfermedad crónica, si bien conocido en la literatura, es motivo de discusión. El nombre más apropiado es anemia por inflamación, pues no todas las enfermedades crónicas cursan con un estado pro-inflamatorio, y por lo tanto, no comparten la principal vía fisiopatológica que hasta ahora conocemos de la anemia por inflamación (12). Fue descrita inicialmente como una estrategia de defensa ante microorganismos invasores, pues a través de la regula-

ción negativa, se secuestra el hierro haciéndolo menos accesible para los patógenos (estrategia denominada “inmunidad nutricional”). Es por esto que también se conoce a esta condición como secuestro de hierro (13,14).

Generalmente se trata de una anemia normocítica normocrómica, que se presenta con niveles de ferritina normales/elevados, saturación de transferrina baja, y hepcidina elevada (14,15). Sin embargo, el diagnóstico final de anemia por inflamación es un diagnóstico de **exclusión** que pudiesen explicar o exacerbar el cuadro de anemia - se deben descartar

causas carenciales, pérdidas, toxicidad farmacológica, malignidades (hematológicas y sólidas), infecciones y enfermedades autoinmunes como causantes de hemólisis. Esto con un interrogatorio y un examen físico acucioso, y los paraclínicos y ayudas diagnósticas que sean apropiadas de acuerdo a la sospecha clínica.

Dado que la anemia por inflamación será, por excelencia, secundaria a una condición de base con componente inflamatorio, el tratamiento estará dirigido a dos pilares: 1. el tratamiento de la enfermedad de base (tratamiento oncoespecífico en malignidades, inmunosupresión en enfermedades autoinmunes, entre otros), y 2. el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis y la reposición de hierro intravenoso en los casos que sean tributarios de ellos. No se debe hacer un uso indiscriminado de la reposición de hierro en estos pacientes (14).

Conclusiones

La deficiencia funcional de hierro, y la anemia por enfermedad crónica/inflamación, son dos trastornos asociados con el metabolismo del hierro en contexto de pacientes con reservas “adecuadas”. Los marcadores auxiliares, además de la ferritina, son la hemoglobina reticulocitaria, la saturación de transferrina, y la hepcidina.

En contexto de deficiencia funcional de hierro en pacientes con falla cardíaca con FEVI reducida, y en pacientes con enfermedad renal crónica con requerimiento de agentes estimulantes de eritropoyesis, la reposición con hierro intravenoso es fundamental.

Por otro lado, en los pacientes con anemia por enfermedad crónica/inflamación, es fundamental la exclusión de otras posibles causas de anemia con mecanismos fisiopatológicos diferentes, tratar la condición inflamatoria subyacente (si es posible), y recurrir a la reposición de hierro y los agentes estimulantes de eritropoyesis en tal caso de que sea posible.

Referencias

1. Correnti M, Gammella E, Cairo G, Recalcati S. Iron mining for erythropoiesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5341. doi:10.3390/ijms23105341.
2. Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in the diagnosis and treatment of anemias. *Adv Hematol.* 2010;2010:750643. doi:10.1155/2010/750643.
3. Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood.* 2014;124(16):2569-2574. doi:10.1182/blood-2014-06-586776.
4. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 2013;161(5):639-648. doi:10.1111/bjh.12311.
5. 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;361(25):2436-2448. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
6. 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;36(11):657-668. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
7. 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. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
8. 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. *Lancet.* 2022;400(10369):2199-2209. doi:10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
9. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, Di Pasquale G, Ezekowitz JA, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *N Engl J Med.* 2023;389(11):975-986. doi:10.1056/NEJMoa2304968.
10. 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;333(22):1965-1976. doi:10.1001/jama.2025.6204.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.

12. Schilling RF. Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med*. 1991;115(7):572-573. doi:10.7326/0003-4819-115-7-572.
13. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-1023. doi:10.1056/NEJMr041809.
14. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi:10.1182/blood-2018-06-856500.
15. Price EA, Schrier SL. Unexplained aspects of anemia of inflammation. *Adv Hematol*. 2010;2010:508739. doi:10.1155/2010/508739.