

La deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca como condicionante evolutivo

Ferric deficiency in heart failure as a condition for evolution

Dr. José Ildelfonso Arocha¹ MTSVC

¹Médico Cardiólogo, Capítulo Hipertensión Arterial, Sociedad Venezolana de Cardiología

INTRODUCCIÓN

A pesar de los recientes avances en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca (IC), todavía el pronóstico continúa siendo pobre, la frecuencia de hospitalización es elevada y empeoramiento de la calidad de vida, donde destaca la restricción importante en las actividades físicas cotidianas. Las comorbilidades en la IC son frecuentes y

usualmente tienen un impacto negativo sobre el curso clínico del síndrome, sumando un mayor deterioro al pronóstico y añadiendo dificultades en las estrategias terapéuticas ⁽¹⁾. En consecuencia, el manejo exitoso de tales comorbilidades garantiza una mejor evolución y supervivencia.

Una de las comorbilidades más frecuentes es la deficiencia de hierro (DH) con o sin anemia y la evidencia actual sugiere que este déficit y la anemia son más prevalente en los pacientes con IC, tanto con fracción de eyección reducida como preservada, y conocidas como variables independientes de predicción de peor pronóstico y mortalidad ⁽²⁾. Por otro lado, los mecanismos conocidos de la progresión de la IC pueden estar entrelazados con el incremento en el déficit de hierro del miocardio, donde el uno engendra al otro.

Es necesario resaltar que los síntomas relacionados con la DH son inespecíficos y solamente su diagnóstico se puede comprobar por determinaciones de laboratorio. Bien la DH sea absoluta o funcional está aceptada como una variable independiente de predicción de desenlaces y un factor determinante en la tolerancia a la actividad física, aun en ausencia de anemia ⁽²⁾.

CORRESPONDENCIA

Dr. J. Ildelfonso Arocha Rodolfo
Sociedad Venezolana de Cardiología. Calle Los Chaguaramos
con Av. Mohedano, Centro Gerencial Mohedano piso 4 Of. 4-D.
La Castellana, 1060 Caracas, RB de Venezuela.
E-mail: jiarocha@gmail.com

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

Ninguno que declarar

Recibido en: octubre 16, 2018
Aceptado en: noviembre 30, 2018

En las últimas décadas se han publicado numerosas investigaciones clínicas, controladas o no, sobre la efectividad clínica del tratamiento de la deficiencia de hierro/anemia con la administración de hierro por vía endovenosa (EV).

En razón de su compromiso en el metabolismo celular (como un componente de la de las cadenas respiratorias en la mitocondria y otras enzimas vitales para la generación de energía), el hierro es indispensable para cada célula viviente ⁽²⁾. Es necesario resaltar que este microelemento es particularmente importante para a los tejidos, bien con alta demanda de energía (ejemplo, músculo cardíaco y esquelético) y en aquellos con elevada actividad mitogénica (ejemplo, células hematopoyéticas) ^(3,4).

Es bien conocido que en la anemia por deficiencia de hierro ocurre una disminución en el rendimiento al trabajo al forzar a los músculos a depender del metabolismo anaeróbico en una mayor extensión que en sujetos sanos y este cambio, al parecer, es atribuible a la deficiencia de las enzimas respiratorias dependiente de hierro más que a la anemia en sí ^(3,4).

Prevalencia de la deficiencia de hierro/anemia

La incidencia y prevalencia de la anemia han sido estudiadas en análisis retrospectivos de numerosos estudios clínicos documentando una correlación estrecha entre su presencia y/o aparición de nuevo inicio con la mortalidad total, muerte u hospitalización por causa cardiovascular y la hospitalización por IC en los anémicos en comparación a los pacientes no anémicos ⁽⁵⁻⁷⁾. Más recientemente, la investigación se ha enfocado en la deficiencia de hierro visto que esta alteración es más frecuente que la anemia, aunque con la misma carga negativa sobre el pronóstico. Esta vinculación ha sido comprobada en estudios clínicos con la administración endovenosa de hierro y respuesta favorable en mejoría de las variables funcionales, independiente del estatus de anemia. Estos resultados corroboran que el pronóstico y el estatus funcional en la IC están más estrechamente relacionados con la deficiencia de hierro que la

anemia por sí misma ⁽⁸⁾.

Diversos estudios han reportado una elevada prevalencia de DH en la IC. En una cohorte de 1 506 pacientes con IC, la prevalencia del DH fue informado en 753 (50 %), señalando además que la DH fue más frecuente entre los anémicos que entre los no anémicos (61,2 % frente a 45,6 %, $P < 0,001$) ⁽⁹⁾, en la clase funcional más restringida de la *New York Heart Association* (NYHA) y con mayores valores de péptido natriurético. Otra publicación señaló una prevalencia del DH del 37 % en 546 con IC (32 % en los pacientes sin anemia ⁽¹⁰⁾. En un estudio prospectivo de 832 (411 hombres y 421 mujeres) pacientes hospitalizados por descompensación de IC ⁽¹¹⁾, la prevalencia de DH fue del 69 % en los hombres y del 75 % en las mujeres indicando una mayor prevalencia en los pacientes admitidos por descompensación aguda, aún en aquellos no anémicos y en los pacientes con IC avanzada ⁽¹²⁾.

Las recientes investigaciones han revelado que más importante y prevalente es la deficiencia de hierro (DH) que la anemia en sí. De hecho, las pautas vigentes ^(13,14) para el tratamiento de la IC reconocen que la DH es una comorbilidad común y clínicamente relevante en el manejo de estos pacientes por estar asociada a mayor deterioro en la capacidad funcional, en la calidad de vida y mortalidad más elevada, independientemente de la presencia de anemia, razón por la cual su corrección debe ser considerada como un objetivo terapéutico obligado.

Más aún, su ocurrencia parece ser similar en los pacientes con fracción de eyección preservada, reducida o en rango intermedio, aunque con mayor frecuencia que la anemia y con una relación más estrecha que esta con el consumo máximo de oxígeno y una evolución clínica peor ⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, la escasez de evidencias sólidas que confirmen el beneficio de la restitución de hierro está limitada a estudios clínicos con puntos finales funcionales y aunque sus resultados son satisfactorios y sea de esperar, todavía no está comprobado fehacientemente el impacto favorable sobre los puntos finales de mortalidad.

Fisiopatología del déficit de hierro en la IC

Es importante considerar que el DH es una entidad multifactorial donde diversos mecanismos se solapan con mayor participación de uno que otros de acuerdo a las alteraciones subyacentes.

En tal sentido, brevemente se han implicado varios factores, como: ^(3,4,15-18)

- a. Inhibición de la síntesis de la eritropoyetina endógena.
- b. Deterioro en la producción de la eritropoyetina secundaria a daño o insuficiencia renal.
- c. Hemodilución.
- d. Deficiencia funcional de hierro y/o absoluta de hierro
- e. Deterioro en la absorción y/o metabolismo de la vitamina B12 y folatos.
- f. Incremento en citoquinas inflamatorias, especialmente el factor alfa de necrosis tumoral y la interleuquina-6, las cuales se conoce que suprimen la eritropoyesis e interfieren con la acción de la eritropoyetina, sugiriendo que la ocurrencia de deterioro en la respuesta de la médula ósea por la acción de estas citoquinas, independientemente de existir niveles elevados de eritropoyetina en sangre.
- g. Resultante de la terapia con inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA o BRA), aunque este aspecto está bajo discusión y la evidencia es circunstancial.

Consecuencias del déficit de hierro

Tres aspectos fundamentales originados por la deficiencia de hierro en los pacientes con IC son imprescindibles de resaltar:

- a. **Calidad de vida.** Los pacientes con IC comúnmente acusan un deterioro significativo en su calidad de vida relacionada con la salud, tomando como referencia los parámetros multidimensionales del *Health-Related Quality of Life and Well-Being (HRQoL* por sus siglas en inglés), en comparación a otros

con condiciones crónicas, principalmente debido a las limitaciones en cumplir con las actividades cotidianas. En un estudio europeo de corte transversal en 1 278 pacientes con IC, la deficiencia de hierro tuvo un impacto negativo sobre la *HRQoL*, independientemente de la anemia ⁽¹⁹⁾ y la diferencia se mantuvo independiente de la cifra de hemoglobina. Lo que hace particularmente importante estos nuevos conceptos es la propuesta de evaluar los depósitos y el metabolismo del hierro y no seguir exclusivamente a la concentración de hemoglobina y hematocrito.

- b. **Capacidad física.** La restricción de la actividad física es un síntoma y signo cardinal en la IC y existe un menoscabo de la capacidad funcional en diversas condiciones crónicas donde la deficiencia de hierro está presente. En un estudio con 443 pacientes con IC y fracción de eyección inferior al 45 % fueron sometidos a evaluación cardiopulmonar con el esfuerzo ⁽²⁰⁾, en comparación con el grupo control, los portadores de deficiencia de hierro (155 de 443, 35 %), mostraron un pico de consumo de oxígeno (VO₂) más bajo (15,3 y 13,3, respectivamente, P<0,05) y mayor pendiente VE-VCO₂ (50,9 y 43,1, respectivamente, P<0,05). La deficiencia de hierro mostró una relación independiente e inversa con la VO₂ max (incluyendo cuando se controló para la presencia de anemia).
- c. **Supervivencia.** Diversos estudios han revelado que la deficiencia de hierro, pero no la anemia, en pacientes con IC aguda o crónica está asociada de manera independiente con la mortalidad ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En consecuencia es necesario tener en cuenta la diferencia en la DH y la anemia, siendo la cronología el factor esencial, donde emerge primero la DH que luego puede convertirse o no en un síndrome más complejo capitalizado por la anemia.

Definición de déficit de hierro

Como tal se ha categorizado como absoluto o funcional y la anemia ocurre cuando dicha falla es lo

suficientemente severa para reducir la eritropoyesis y disminuir la producción de hemoglobina ^(16,17,21). El déficit absoluto de hierro ocurre al estar exhaustos los depósitos aunque la homeostasis del hierro se encuentre intacta y el estándar de oro para su diagnóstico es la ausencia de hierro en frotis de la médula ósea teñida con tinción específica como azul de Prusia ⁽²²⁾. Sin embargo, se ha encontrado que la determinación de ferritina sérica es un reflejo fiel del depósito de hierro en la médula ósea y los valores de referencia para el diagnóstico de déficit de hierro están entre <15 a 30 µg/L, teniendo en cuenta que la ferritina es una proteína positiva de fase aguda y sus valores aumentan en situaciones de inflamación crónica estable (como es el caso de la IC) a pesar de estar agotados los depósitos de hierro en la médula ósea ⁽²¹⁾. De allí que el punto de corte escogido sea algo mayor (100 µg/L).

El déficit funcional está definido cuando el suministro de hierro es inadecuado para satisfacer las demandas y se ha establecido como <20 % el punto de corte para la saturación de transferrina (TSAT por su abreviación en inglés), por ser ésta un reflejo del hierro circulante disponible ⁽²¹⁾.

Desde un punto de vista pragmático, se recomienda lo habitualmente empleado en los estudios clínicos:

- El déficit de hierro está definido por un nivel de ferritina <100 µg/L o un valor normal de ferritina (100 a 300 µg/L) con una TSAT <20 %.
- El déficit funcional de hierro es más común en las etapas tempranas de la IC con progresión al déficit absoluto en la medida que avanza la falla de la función ventricular.

Aunque estas consideraciones están ampliamente aceptadas, sin estar validadas en el caso de la IC, un reciente estudio ⁽²²⁾ comparando la determinación de las variables en suero con la tinción de hierro en muestra de médula ósea como “estándar de oro” llegó a la conclusión de que la TSAT ≤19,8% o hierro sérico ≤13 µmol/L muestran la mejor correlación en seleccionar a los pacientes con DH e identifica a aquellos con el mayor riesgo de muerte.

En resumen, como bien lo establecen Fitzsimons y Doughty ⁽²¹⁾ en su publicación “no hay un procedimiento perfecto para el diagnóstico del déficit de hierro”; sin embargo, debe utilizarse la metodología disponible para afirmar o descartar esta comorbilidad.

La corrección del déficit de hierro como objetivo en el paciente con IC

Inicialmente, el suministro de hierro por vía endovenosa (EV) fue evaluado en varios ensayos exploratorios, con reducido número de pacientes y corto seguimiento. En estos se demostró que su administración EV causaba un marcado incremento en la concentración de hemoglobina, acompañado por una mejoría en el remodelado del ventrículo izquierdo, tolerancia al ejercicio y en la categoría funcional de la NYHA.

Estos análisis exploratorios fueron seguidos por estudios de mejor diseño (doble ciego, aleatorios y prospectivos), con un mayor tiempo de seguimiento y utilizando puntos finales subrogados ⁽²³⁻²⁷⁾, cuyos resultados ofrecen una señal consistente en mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida en respuesta al tratamiento EV con hierro en los pacientes con IC y DH. En la mayoría de estos ensayos, la mejoría de los síntomas con la terapia estuvo acompañada de un incremento en las cifras de hemoglobina, e incluso un beneficio consistente en la capacidad funcional del paciente (clase funcional de la NYHA, menos probabilidad de rehospitalización por agravamiento de la IC, evaluación global del paciente, calidad de vida y función renal). Más aun, en un estudio piloto ⁽²⁶⁾ utilizando resonancia magnética cardíaca, se logró detectar que la administración parenteral de hierro por 43 días se tradujo en incremento sustancial, aunque no estadísticamente significativo, en la fracción de eyección [de 40 % (36–44,5) a 48,5% (38,5–53), P = 0,091] y en el remodelado cardíaco.

Más recientemente, los resultados del estudio *Effect of Ferric carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with iron deficiency and chronic Heart Failure* (EFFECT-HF) mostraron el efecto de tres inyecciones endovenosas de hierro

carboximaltosa (día 0, semana 6 y semana 12), en comparación con el grupo de cuidado usual en 172 pacientes con IC y fracción de eyección reducida ($\leq 45\%$), clase II y III de la NYHA y deficiencia de hierro⁽²⁷⁾. Hasta la semana 24, el tratamiento con hierro carboximaltosa (HCM) estabilizó la capacidad de ejercicio medida por el pico del consumo de oxígeno, el cual declinó en los pacientes del grupo con cuidado usual, independientemente de la presencia de anemia. Aunque estos hallazgos confirman y amplían los resultados de los estudios clínicos previos acerca de los efectos saludables de restaurar los depósitos corporales de hierro sobre la capacidad funcional en los pacientes con IC; sin embargo, desapareció la significancia estadística ($P=0,23$) en el análisis de sensibilidad luego de remover los pacientes fallecidos durante el estudio (4 muerte en grupo control versus 0 muertes con HCM) a quienes se les imputó un valor cero para la pCO_2 en la semana 24. Por lo que los autores concluyen que los efectos del HCM sobre el pCO_2 , una medición objetiva de la capacidad de ejercicio en la IC, no fueron concluyentes y demandan investigación adicional.

Varios metaanálisis han evaluado los efectos de la sustitución de hierro sobre los desenlaces clínicos en pacientes con IC^(28,29), aunque es necesario hacer notar que la mayor parte de los datos provino de los ensayos FAIR-HF⁽²⁴⁾ y CONFIRM-HF⁽²⁵⁾. Ambas publicaciones sugieren que la terapia endovenosa con HCM reduce la frecuencia de hospitalizaciones por IC, aunque sin una diferencia significativa sobre la mortalidad total. Sin embargo, tales estudios tuvieron un poder limitado para detectar una diferencia en la mortalidad debido a la corta duración de los mismos.

Un tercer metaanálisis⁽³⁰⁾ aporta datos aún más interesantes ya que en este caso se estudió el impacto de la administración de HCM en los pacientes con IC, deficiencia de hierro y falla renal (tasa de filtración glomerular estimada, TFGe, <60 mL/min/1,73 m²), un subgrupo donde la presencia de esta última comorbilidad aporta un riesgo adicional para un peor pronóstico. En total se incluyeron 372 pacientes (216 con HCM y 156 con placebo) con una TFGe <60 mL/min/1,73 m² y la duración del

seguimiento osciló entre 12 a 52 semanas y todas las muertes y hospitalizaciones durante este lapso fueron informadas. En comparación con placebo, el tratamiento con HCM estuvo asociado con una reducción en:

- El desenlace combinado de hospitalizaciones CV recurrentes y mortalidad CV.
- El desenlace combinado de hospitalizaciones CV recurrentes y mortalidad total.
- La recurrencia de hospitalizaciones CV (y menos días de hospitalización por agravamiento de la IC).
- Hospitalizaciones CV recurrentes.

Adicionalmente, el tratamiento con HCM (en comparación con placebo) no estuvo asociado con un incremento en el riesgo de eventos adversos. Sin embargo, se requiere de estudios controlados con mayor poder estadístico para confirmar estos hallazgos en una muestra con mayor número de pacientes y por más tiempo de seguimiento.

Un último metaanálisis⁽³¹⁾ de publicación reciente realizado sobre los datos individuales de los pacientes con IC y DH que participaron en los cuatro estudios controlados de HCM versus placebo y teniendo como desenlaces finales principales la recurrencia de hospitalizaciones cardiovasculares (CV) y mortalidad. Estos análisis estuvieron respaldados por un examen del tiempo al primer evento. En total se incluyeron 839 pacientes (504 con HCM y 335 del grupo placebo).

Los resultados, en comparación con placebo, los tratados con HCM mostraron una frecuencia significativamente más baja de:

- Hospitalizaciones CV recurrentes y mortalidad CV (0,59; IC 95 % 0,40-0,88; $P = 0,009$).
- Recurrencia de hospitalizaciones por IC y mortalidad CV (0,53; IC 95 % 0,33-0,86; $P = 0,011$).
- Recurrencia de hospitalizaciones CV y mortalidad total (0,60; IC 95 % 0,41-0,88; $P = 0,009$).

El análisis del tiempo al primer evento mostró hallazgos similares con algo de atenuación por efectos del tratamiento y la administración de HCM no estuvo asociada con un incremento en el riesgo de eventos adversos.

En consecuencia, se requiere de ensayos con mayor número de pacientes con un seguimiento de varios años para determinar con certeza el impacto de la terapia con hierro sobre los desenlaces clínicos y la mortalidad.

Al efecto, hay más de un centenar de tales estudios en desarrollo, tales como el que evalúa el efecto de HCM en pacientes con IC y fracción de eyección preservada⁽³²⁾; el FAIR-HF2 diseñado para evaluar el efecto del HCM sobre puntos finales clínicos en pacientes con IC con fracción de eyección reducida⁽³³⁾, ambos bajo la coordinación de Anker y colaboradores del centro de investigación cardiovascular de la Universidad de Göttingen^(32,33). Otro estudio es el *intravenous ferric Carboxymaltose for improvement of metabolic parameters in type 2 diabetes patients with iron deficiency* (CLEVER) diseñado para evaluar la relación entre la deficiencia de hierro y la HbA1c (el marcador por excelencia para el monitoreo de la terapéutica en diabetes) en un proyecto aleatorio, controlado con placebo y multicéntrico⁽³⁴⁾. El estudio *Intravenous Iron Treatment in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency* (IRONMAN) se propone examinar la efectividad y seguridad del hierro isomaltosado con un diseño comparativo con un grupo control en 1300 pacientes en el Reino Unido con seguimiento de 2,5 años⁽³⁵⁾.

Mecanismo del beneficio clínico de la administración de hierro

Se presume que el mecanismo responsable del efecto favorable de la reposición parenteral de hierro es el incremento en el suministro de oxígeno a los tejidos asociado al aumento de la hemoglobina⁽³⁶⁾. Sin embargo, los hallazgos informados en el subgrupo de pacientes no anémicos del estudio *Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure* (FAIR-HF) sugieren que otras rutas pueden estar implicadas

ya que este grupo de paciente mostró una mejoría significativa en la capacidad funcional sin cambios sustanciales en la concentración de hemoglobina en respuesta a la terapia EV con hierro⁽³⁷⁾.

Otros autores han demostrado en estudios experimentales que la combinación de condiciones de hipoxia con DH es la más perjudicial para el miocito del músculo esquelético en el contexto de la alteración morfológica y la expresión de marcadores de atrofia. Por el contrario, parece que incrementar la disponibilidad de hierro en condiciones de hipoxia resultaría en la prevención de la activación catabólica del miocito⁽³⁸⁾.

De hecho, en pacientes con IC-FER se ha podido comprobar que el agotamiento de los depósitos de hierro está asociado con debilidad de los músculos inspiratorios independientemente de la masa de músculo esquelético y esta disfunción se correlaciona con una peor capacidad física⁽³⁹⁾.

Terapia con hierro oral versus parenteral

Es bien conocido que la administración de sales de hierro por vía oral es una estrategia comúnmente utilizada para el tratamiento del déficit de hierro/anemia en pacientes ambulatorios gracias a su relativo bajo costo y facilidad de administración. Sin embargo, este no ha sido el caso en los pacientes con IC.

La diferencia entre ambas formas de terapia no ha sido evaluada a cabalidad; sin embargo, en el estudio *Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure* (IRONOUT HF)⁽⁴⁰⁾ diseñado doble ciego y controlado por placebo, se examinó si la terapia con hierro oral (150 mg dos veces al día por 16 semanas) o placebo mejoraba la capacidad del pico de ejercicio en pacientes con IC y DH, resultando en que la administración oral de hierro no mejoró la capacidad de ejercicio al cabo de 16 semanas.

En resumen, la administración de hierro por vía oral (fumarato ferroso, sulfato ferroso o gluconato ferroso) en los pacientes con IC no está recomendada por las siguientes razones⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾:

- Carencia de estudios controlados que avalen su

eficacia.

- Efectos gastrointestinales adversos frecuentes.
- La congestión venosa sistémica en la IC induce edema de la mucosa intestinal y reduce la absorción del hierro oral.
- Las posibles interacciones de otros medicamentos o alimentos que interfieran con la absorción del hierro.

Aunque la información es muy limitada en cuanto a la comparación entre las distintas formulaciones parenterales de hierro disponibles en el mercado, vale la pena mencionar ⁽⁴⁵⁾:

- El hierro dextran ha mostrado el mayor riesgo de reacciones alérgicas cuando se compara con otras formulaciones.
- Los compuestos hierro isomaltosado 1 000, sacarato férrico y gluconato férrico parecen ser tan efectivo como el HCM, pero este actúa más rápidamente debido a la carga de la dosis administrada.
- HCM, hierro isomaltosado 1 000 y ferumoxitol (sin estudios en IC) son los compuestos más estables de hierro con una degradación lenta, lo que hace posible administrar dosis más elevadas.

Un aspecto importante para resaltar es que, independientemente de la formulación de hierro parenteral utilizada, siempre quedan libres en plasma pequeñas cantidades de hierro lábil que pueden inducir reacciones adversas (rubor, vasodilatación, mialgia, edema en extremidades y, rara vez, náuseas) en sujetos sensibles, generalmente leves, autolimitadas y transitorias que, por lo regular, no requieren de tratamiento⁽⁴⁶⁾.

Perfil de seguridad de las formulaciones endovenosas de hierro. En comparación a los efectos adversos descritos con las preparaciones de uso oral (constipación, sabor metálico, cólicos y heces oscuras), los observados con el uso EV de hierro son leves, infrecuentes y de corta duración,

exceptuando los ocurridas con hierro dextrano o cuando se trata de administración por tiempo prolongada ^(47,48).

Reflexiones

- La DH es una comorbilidad que puede ocurrir en uno cada tres pacientes con IC y está reconocida como un factor trascendente en la recuperación funcional y mejoría en la calidad de vida.
- A pesar de las recomendaciones en las guías de tratamiento sobre la importancia de cuantificar el estatus de la deficiencia de hierro en pacientes con IC, un alto porcentaje de ellos no son sometidos a las pruebas de laboratorio pertinentes.
- Aunque no se ha establecido, en los pacientes ambulatorios considerar la determinación de hierro, al menos, cada seis meses y valorar la posibilidad de la administración endovenosa ambulatoria de hierro de ser necesario.
- Vistos los beneficios de la corrección de la deficiencia de hierro en los pacientes con IC con el uso del hierro parenteral, tanto las guías europeas como americanas vigentes ^(13,14) han elevado el grado de recomendación y nivel de evidencia, considerando el tratamiento como un reconocimiento en la relevancia de su diagnóstico y tratamiento (recomendación 2A y 2B, respectivamente).
- Sobre las bases de los estudios aquí revisados, la repleción de los depósitos con terapia EV de hierro debe ser tomada en cuenta en pacientes con deficiencia de este ion, y persistencia de los síntomas y deterioro en la calidad de vida, a pesar de estar recibiendo las terapias catalogadas como clase I y considerando los valores de ferritina y de saturación de transferrina ^(8,41,42,49).
- En la actualidad no existe un algoritmo aceptado de administración de hierro por EV en pacientes con IC, por lo que el propuesto por Rocha y col. ⁽⁸⁾, que toma en cuenta la estabilidad, clase NYHA, fracción de eyección y valores de hemoglobina, pudiera ser de utilidad.

REFERENCIAS

1. Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;196:98-106.
2. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-1880.
3. Sawicki KT, Chang HC, Ardehali H. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(1).
4. Cioccia AM, Hevia P. Papel de la hepcidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. *Vitae.ucv.ve*, julio-septiembre 2014; N° 59, disponible en http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5008.pdf.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325 (5):293-302.
6. Anand IS, Kuskawska MA, Recto TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Results from Val-HeFT. *Circulation.* 2005;112:1121-1127.
7. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from COMET. *Eur Heart J.* 2006;27:1440-1446.
8. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):782-793.
9. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.
10. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-1880.
11. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet JP, Hanon O, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):984-991.
12. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1780-1786.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; Authors/Task Force Members.; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
15. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2017;1-9.
16. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, de Groote P, Damy T, Galinier M. Iron deficiency: An emerging therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2014;100(18):1414-1420.
17. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34(11):816-829.
18. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: Recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):882-886.
19. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-275.
20. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899-906.
21. Fitzsimons S, Doughty RN. Iron deficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:58-64.
22. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):004519.
23. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart

- failure and iron deficiency FERRIC-HF: A randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:103-112.
24. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-2448.
 25. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al; CONFIRM-HF Investigators. 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.
 26. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Núñez E, Bodí V, Miñana G, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: A pilot study. *ESC Heart Fail*. 2016;3(4):293-298.
 27. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al; Effect-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374-1383.
 28. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32:151-159.
 29. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;(7):786-795.
 30. Ponikowski P, Filippatos G, Macdougall IC, Böhm M, Comin Colet J, Roubert B, et al. Cardiovascular outcomes in iron-deficient HFrEF patients with renal dysfunction treated with i.v. ferric carboxymaltose: An individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38 (Supplement):45.
 31. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-133.
 32. <http://www.herzzentrum-goettingen.de/en/content/research/1980.html>. Acceso marzo 22, 2018.
 33. Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.v. <http://www.herzzentrum-goettingen.de>.
 34. Schindler C, Birkenfeld AL, Hanefeld M, Schatz U, Köhler C, Grüneberg M, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Iron Deficiency: CLEVER Trial Study Design and Protocol. *Diabetes Ther*. 2018;9:37-47.
 35. Kaira P. Effectiveness of Intravenous Iron Treatment vs Standard Care in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Randomized, Open-label Multicentre Trial (IRONMAN). *ClinicalTrials.gov* identifier (NCT number): NCT02642562.
 36. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):14056-14074.
 37. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: A subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(11):1267-1276.
 38. Kobak K, Kasztura M, Dziegala M, Bania J, Kapuśniak V, Banasiak W, et al. Iron limitation promotes the atrophy of skeletal myocytes, whereas iron supplementation prevents this process in the hypoxic conditions. *Int J Mol Med*. 2018;41(5):2678-2686.
 39. Tkaczyszyn M, Drozd M, Węgrzynowska-Teodorczyk K, Flinta I, Kobak K, Banasiak W, et al. Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Mar 23.
 40. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. 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. *JAMA*. 2017;317(19):1958-1966.
 41. Rocca HP, Crijns HJ. Iron i.v. in heart failure: Ready for implementation? *Eur Heart J*. 2015;36(11):645-647.
 42. Ebner N, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure: A practical guide. *Nutrients*. 2013;5(9):3730-3739.
 43. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. 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. *JAMA*. 2017;317(19):1958-1966.
 44. Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LA, Okoshi MP. Gastrointestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(3):273-277.
 45. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron Therapy in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency: Review of Iron Preparations for Practitioners. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(3):183-201.
 46. Morhaim D, Auerbach M. Iron-deficiency anaemia in the Emergency Room: A new opportunity for the use of intravenous iron. *Blood Transfus*. 2016;14(2):91-92.

47. Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus.* 2014 Jul;12(3):296-300.
48. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Bhandari S. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(2):149-159.
49. Rodulfo JI, Navas Blanco T, Amair P, Gómez Berroteran R. Implicaciones clínicas de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca y abordaje del tratamiento. *Rev Colomb Nefrol.* 2016;3(1):5-19.