

DOI: 10.26445/07.03.2

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad del hierro parenteral en pacientes con ferropenia con o sin anemia en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca: una experiencia nacional.

Usefulness of parenteral iron in iron deficiency patients with or without anemia in a Multidisciplinary Heart Failure Unit: a national experience.

Utilidade do ferro parenteral em pacientes com deficiência de ferro com ou sem anemia em uma Unidade Multidisciplinar de Insuficiência Cardíaca: uma experiência nacional.

Amalia Verónica Peréz Papadópolos

ORCID: 0000-0001-7982-9951

Médica Internista. Profesora Adjunta
Clínica Médica. Integrante de la
Unidad
Multidisciplinaria de Insuficiencia
Cardíaca (UMIC). Hospital de
Clínicas. UdelaR.

Gabriela Ormaechea Gorricho

ORCID: 0000-0002-2981-7722

Médica Internista. Fellow de la ACP.
Profesora Directora de Clínica Médica
A.

Coordinadora de la Unidad
Multidisciplinaria de Insuficiencia
Cardíaca (UMIC),
Hospital de Clínicas. UdelaR.

Sara Hernández Araque

ORCID: 0000-0001-5237-6569

Médica Internista. Integrante de
la Unidad Multidisciplinaria de
Insuficiencia Cardíaca
(UMIC). Hospital de Clínicas.
UdelaR.

Resumen: Introducción. Los pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) son un grupo muy complejo, con múltiples comorbilidades y plurimedcados con alta tasa de reingreso por descompensación. El déficit de hierro ha surgido como una comorbilidad frecuente, a ser pesquizada en forma sistemática, dado la importancia en su tratamiento oportuno y adecuado con el fin de mejorar calidad de vida y disminuir hospitalización y mortalidad. El tratamiento con hierro parenteral ha dado luz en el abordaje holístico de los pacientes y ha impactado favorablemente en la evolución de los enfermos en estudios internacionales llevando a ubicar el uso de hierro parenteral en las guías internacionales de manejo de pacientes con ferropenia en IC. En cuanto a los tipos de hierro disponibles es el hierro carboximaltosa de elección por la practicidad de su administración, con la posibilidad de administrar altas dosis del mismo en una única administración. Objetivo. Determinar el impacto clínico de la administración de hierro parenteral en una población de pacientes con IC con fracción de eyección reducida con presencia de ferropenia con o sin anemia en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Metodología. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron pacientes con IC que presentaran fracción de eyección reducida < 40%; mayores de 18 años, de cualquier género; con IC de cualquier etiología; en situación clínica estable y previo consentimiento informado. Se excluyeron pacientes en tratamiento con hierro o eritropoyetina previo, transfundidos en los últimos 3 meses y/o con historia de anafilaxia al hierro. Se solicitó metabolismo de hierro y hemograma al inicio. Se definió ferropenia como ferritina < 100 ug/l o entre 100 y 300 ug/l y un IST < 20%. Se administró hierro carboximaltosa según peso y hemoglobina basal. Se consignó CF NYHA y se realizó test de calidad de vida (cuestionario de Minnesota) y test de marcha de 6 minutos pre y post administración de hierro. El software estadístico utilizado para el procesamiento de datos fue STATA v.16.0. El valor de significación estadística se fijó en alfa 0,05. Resultados. Se incluyeron 47 pacientes: 29 mujeres y 18 hombres. La etiología isquémica fue la más prevalente: 44,7%; idiopática 23,4%, hipertensiva 10,6% y valvular 10,6%. De los pacientes con ferropenia incluidos 44,7% no tenían anemia. Previo administración de hierro 79% estaban en CF I o II, 21 % en CF III, ningún paciente en CF IV; el valor promedio de cuestionario Minnesota fue de 59 y el test de marcha de 6 minutos promedio (TM6M) 180m. Luego de la administración de hierro el valor de cuestionario Minnesota fue de 41,5 y el TM6M promedio fue de 240m siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Conclusiones. La experiencia con el uso de hierro parenteral en pacientes con ferropenia e IC de la UMIC ha sido claramente beneficiosa. Se evidencia un impacto positivo en test de calidad de vida y test de marcha de 6 minutos. Los resultados apoyan la búsqueda y tratamiento de la ferropenia independiente de la existencia de anemia. Esta primera experiencia nacional nos posiciona a la par de centros internacionales jerarquizando la consideración sistemática del tratamiento.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, clase funcional, ferropenia.

Abstract: Introduction. Patients with Heart Failure (HF) are a very complex group, with multiple comorbidities and multi-medicated with a high rate of readmission due to decompensation. Iron deficiency has emerged as a frequent comorbidity that needs to be systematically investigated, given the importance of a timely and adequate treatment to improve quality of life and reduce hospitalization and mortality. Parenteral iron treatment has shed light on a holistic approach to patient care and has favorably impacted the evolution of patients in international studies, which has resulted in the incorporation of parenteral iron use in international guidelines for the management of patients with iron deficiency in HF. Regarding available types of iron, carboxymaltose iron is chosen because its administration is convenient, and it is possible to provide high doses of iron in a single administration. Objective. To determine the clinical impact of parenteral iron administration in a population of HF patients with reduced ejection fraction who present iron deficiency with or without anemia in a Multidisciplinary Heart Failure Unit (UMIC, in Spanish). Methodology. This is a prospective cohort study. Patients with HF who presented a reduced ejection fraction < 40% were included; over 18 years of age, of any gender; with HF of any etiology; in a stable clinical situation and with prior informed consent. Patients on previous iron or erythropoietin treatment, transfused in the last 3 months and / or with a history of iron anaphylaxis were excluded. Iron metabolism and blood count were requested at the beginning. Iron deficiency was defined as ferritin < 100ug / l or between 100 and 300ug / l and an IST < 20%. Iron carboxymaltose was administered according to weight and baseline hemoglobin. NYHA Functional Class (NYHA FC) was recorded and a quality-of-life test (Minnesota questionnaire) and a 6-minute walk test were performed before and after iron administration. The statistical software used for data processing was STATA v.16.0. The statistical significance value was set at alpha 0.05. Results. 47 patients were included: 29 women and 18 men. Ischemic etiology was the most prevalent: 44.7%; idiopathic 23.4%, hypertensive 10.6% and valvular 10.6%. Out of the patients with iron deficiency included, 44.7% did not have anemia. Before the iron administration 79% were in NYHA FC I or II, 21% in NYHA FC III, no patients were in NYHA FC IV; the average value of the Minnesota questionnaire was 59 and the average 6-minute walk test (TM6M) was 180m. After iron administration, the Minnesota questionnaire value was 41.5 and the mean 6M walk was 240m, which was a statistically significant difference ($p < 0.05$). Conclusions. The experience with the use of parenteral iron in patients with iron deficiency and HF at UMIC has clearly been beneficial. A positive impact is evidenced in the quality-of-life test and the 6-minute walk test. The results support the search and treatment of iron deficiency not related to the existence of anemia. This first national experience places us at the same level of international centers, prioritizing the systematic consideration of treatment.

Key words: heart failure, functional class, iron deficiency.

Resumo: Introdução. Pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) são um grupo muito complexo, com múltiplas comorbidades e multimedicados, com alto índice de readmissão por descompensação. A deficiência de ferro tem surgido como uma comorbidade frequente, a ser sistematicamente investigada dada a importância de seu tratamento oportuno e adequado, a fim de melhorar a qualidade de vida e reduzir hospitalizações e mortalidade. O tratamento parenteral com ferro lançou luz sobre uma abordagem holística aos pacientes e impactou favoravelmente a evolução dos pacientes em estudos internacionais, levando ao posicionamento do uso do ferro parenteral nas diretrizes internacionais para o manejo de pacientes com deficiência de ferro na IC. Em relação aos tipos de ferro disponíveis, o ferro carboximaltose é de escolha pela praticidade de sua administração, podendo-se administrar altas doses de ferro em uma única administração. Objetivo. Determinar o impacto clínico da administração parenteral de ferro em uma população de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida que apresentam deficiência de ferro com ou sem anemia em uma Unidade Multidisciplinar de Insuficiência Cardíaca (UMIC). Metodologia. Este é um estudo de coorte prospectivo. Foram incluídos pacientes com IC que apresentavam fração de ejeção reduzida < 40%; maiores de 18 anos, de qualquer gênero; com IC de qualquer etiologia; em situação clínica estável e com consentimento prévio informado. Pacientes em tratamento prévio com ferro ou eritropoietina, transfundidos nos últimos 3 meses e / ou com história de anafilaxia por ferro foram excluídos. O metabolismo do ferro e o hemograma foram solicitados no início. A deficiência de ferro foi definida como ferritina < 100ug / l ou entre 100 e 300ug / l e um IST < 20%. A carboximaltose de ferro foi administrada de acordo com o peso e a hemoglobina basal. A CF NYHA foi registrada e um teste de qualidade de vida (questionário de Minnesota) e um teste de caminhada de 6 minutos foram realizados antes e após a administração de ferro. O software estatístico utilizado para o processamento dos dados foi o STATA v.16.0. O valor de significância estatística foi estabelecido em alfa 0,05. Resultados. foram incluídos 47 pacientes: 29 mulheres e 18 homens. A etiologia isquêmica foi a mais prevalente: 44,7%; idiopáticos 23,4%, hipertensos 10,6% e valvares 10,6%. Dos pacientes com deficiência de ferro incluídos, 44,7% não apresentavam anemia. A administração anterior de ferro 79% estavam em CF I ou II, 21% em CF III, nenhum paciente em CF IV; o valor médio do questionário de Minnesota foi 59 e a média do teste de caminhada de 6 minutos (TM6M) 180m. Após a administração do

ferro, o valor do questionário de Minnesota foi de 41,5 e a média de 6M foi de 240m, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Conclusões. A experiência com o uso de ferro parenteral em pacientes com deficiência de ferro e IC na UMIC tem sido claramente benéfica. Um impacto positivo é evidenciado no teste de qualidade de vida e no teste de caminhada de 6 minutos. Os resultados apóiam a busca e o tratamento da deficiência de ferro independente da existência de anemia. Esta primeira experiência nacional nos coloca em pé de igualdade com os centros internacionais, priorizando a consideração sistemática do tratamento.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, classe funcional, deficiência de ferro.

Introducción

La población de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) es un grupo complejo. Presentan múltiples comorbilidades, están pluri-medicados y presentan alta tasa de reingresos por descompensación.

Esta patología tiene alto impacto en términos de morbimortalidad y calidad de vida, dando lugar a una peor esperanza de vida y a un deterioro de la calidad de la misma.

Representa un grave problema de salud pública con una prevalencia mayor a 5,8 millones en EEUU y más de 23 millones a nivel mundial. Si bien parecería haber una meseta actual, continúa teniendo una elevada morbimortalidad con costos en salud en aumento.¹⁻²

Por ser una patología crónica, de pacientes muchas veces añosos y comórbidos³⁻⁴, un problema adicional es el número elevado de controles en salud que se deben realizar, adicionalmente a los controles de imagen y paraclínicos, lo que genera dificultades en adherencia, costos adicionales para el paciente y por supuesto para el sistema sanitario.

El control de las comorbilidades redundando en beneficio clínico en términos de calidad de vida, sobrevida y hospitalización y se debe hacer énfasis en ello. De ahí que se hable del tratamiento holístico o sistémico de la IC, donde el tratamiento de las comorbilidades forma parte indispensable del tratamiento de la IC.⁵⁻⁷

A la luz de estos hallazgos y haciendo hincapié en el tratamiento de la ferropenia con hierro vía parenteral y considerando estudios internacionales es que se nos plantea elegir una formulación de hierro con disponibilidad en nuestro medio. En estos momentos se presenta en el mercado dentro de los más utilizados el hierro sacarato y recientemente el hierro carboximaltosa.⁸

Considerando formas de administración y las características de la población se evalúa como favorable la formulación del hierro carboximaltosa. Un punto importante, no menor, es que estos pacientes tienen un muy mal capital venoso y tienen muchas veces limitado el volumen de fluidos a recibir. Se destaca como beneficio adicional la prescripción en una única dosis de altas concentraciones de hierro, en un bajo volumen de dilución lo que evita posibles sobrecargas de volumen; y que se puede realizar el mismo día de la consulta, lo que disminuye el número de visitas al hospital.

Es por ello que, siguiendo las guías internacionales de recomendación para pacientes con IC, en el que la corrección del déficit de hierro es recomendación IA,⁹ siendo de elección el hierro carboximaltosa, es que se plantea hacer la primera experiencia nacional con este tipo de hierro en una Unidad Multidisciplinaria de IC, siendo ésta una unidad que asiste en forma exclusiva pacientes con IC con FEVI reducida.

El objetivo general del trabajo es determinar el impacto clínico de la administración de hierro parenteral en una población de pacientes con IC con fracción de eyección reducida que presentan ferropenia con o sin anemia en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC).

Los objetivos específicos son determinar el impacto del tratamiento con hierro en términos de calidad de vida, clase funcional de la New York Heart Association y valor de NT-proBNP. Como end point primario se establece test de calidad de vida medido con cuestionario validado para IC Minnesota. Como end point secundario se establece clase funcional de la New York Heart Association y test de la marcha de 6 minutos.

Metodología

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron pacientes con IC asistidos en la UMIC en el período mayo 2019 – octubre 2019 que presentaran fracción de eyección reducida < 40%; mayores de 18 años, de cualquier género; con IC de cualquier etiología; que estuvieran en una situación clínica estable (sin elementos de descompensación clínica, con tratamiento optimizado y/o síntomas leves) y que hubieran firmado el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes en tratamiento previo con hierro o eritropoyetina, transfundidos en los últimos 3 meses y/o con historia de anafilaxia al hierro.

Se solicitó metabolismo férrico y hemograma a todos los pacientes. Se definió ferropenia como el valor de ferritina sérica < 100 ug/l o entre 100-300 ug/l e índice de saturación de transferrina < 20%. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se definió la anemia como un valor de Hemoglobina (Hb) menor a 13 g/dl en el hombre o 12 g/dl en la mujer.

Se realizó test de calidad de vida con cuestionario Minnesota (CV) (Anexo 1) y se realizó test de marcha de 6 minutos (TM6M) al inicio del estudio. Se consignó el valor de NTproBNP que tuviera el paciente en los últimos 3 meses y la Clase funcional (CF) de la NYHA al momento del reclutamiento.

Se administró una dosis de hierro carboximaltosa intravenoso (Feiv) siguiendo el criterio CONFIRM, que considera el metabolismo férrico, el peso del paciente y el valor de hemoglobina basal.

Según el protocolo pre-establecido y de acuerdo con las guías internacionales, si el valor de Hb era menor de 14 g/dl se administró 1000 mg de hierro carboximaltosa intravenoso en única dosis diluido en 100 cc de SF en 30 minutos; si el valor de Hb era entre 14 y 15 g/dl se administró 500 mg de hierro carboximaltosa con la forma de administración ya referida.

Los pacientes fueron controlados a las 6 semanas de la administración de hierro con hemograma y NT-proBNP como valores de analítica en sangre, se consignó CF de la NYHA, se reiteró el cuestionario Minnesota para evaluar calidad de vida y se repitió el test de marcha de 6 minutos.

Los controles clínicos, así como los cuestionarios y el test de marcha fueron realizados únicamente por dos investigadores.

Se confeccionó una planilla de volcado de datos. Las variables categóricas analizadas se presentan en frecuencias absolutas y relativas (%), mientras que las discretas y continuas se detallan en mediana y rango intercuartílico. Previo al análisis se estudió la distribución de las variables continuas con test de Kolmogorov-Smirnov, la que no fue comprobada. El análisis en dos tiempos de las variables discretas así como de las continuas, se realizó con test no paramétrico de Wilcoxon para grupos apareados. La comparación entre proporciones se realizó con test de proporciones para muestras independiente. El software estadístico utilizado para el procesamiento de datos fue STATA v.16.0. El valor de significación estadística se fijó en alfa 0,05.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio un total de 47 pacientes. En la tabla 1 se presentan las características de la población y en la tabla 2 las variables analizadas al inicio del estudio.

	Fca Absoluta	Fca Relativa %
Sexo:		
Femenino	29	61,7
Masculino	18	38,3
Etiología:		
Isquémica	21	44,7
Idiopática	11	23,4
Hipertensiva	5	10,6
Valvular	5	10,6
Congénita	1	2,1
Otras	4	8,4
Clase funcional:		
I	9	19,1
II	28	59,6
III	10	21,3
Anemia (*)	26	55,3

Tabla 1: Características de la población al inicio del estudio (n = 47)
(*): Hb < 13 g/dl en hombres y < 12g/dl en mujeres.

	Mediana	RIQ (rango intercuartílico)	Mínimo - máximo
Hemoglobina (g/dl)	12,2	(11,3 – 13,0)	9,5 – 14,0
Ferritina (ug/l)	72	(42,0 – 95,0)	9,0 – 220,0
IST	18	(14,0 – 24,0)	7,0 – 45,0
FEVI (%)	30	(25,0 – 39,0)	13,0 – 52,0
Test de calidad vida (CV) de Minnesota	59	(51 – 68)	19 – 90
Prueba de marcha de 6 minutos (metros)	180	(120 – 240)	0 – 390
Pro-BNP	1218	(413,8 – 2544,5)	120 - 18195

Tabla 2: Variables analizadas inicio del estudio (n = 47)

Existe una proporción mayor de pacientes de sexo femenino (29/18 pacientes) con una mediana de edad de 73 años (rango de 45-85 años, rango intercuartílico 59,5 – 79,3); la etiología definida como isquémica fue la más frecuente con un 44,7% y quedando el porcentaje restante repartido entre etiologías como idiopática (23,4%), hipertensiva y valvular (10,6% cada una) y otras en el 10% restante.

En cuanto a la CF al inicio del estudio el 78,7% de los pacientes se encontraban en CF I o II, un 21,3% en CF III y ninguno en CF IV.

En cuanto al valor de FEVI al momento del trabajo tenían una mediana de 30% lo que es acorde con el promedio de valor de la cohorte de la UMIC.

El 55,3% (26) de los pacientes presentaban anemia destacándose por tanto que un 44,7% (21) de los pacientes incluidos no la presentaban. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas proporciones, valor $p = 0,409$

En cuanto a las características evaluadas para calidad de vida el valor de test de Minnesota promedio era de 59 y la prueba de marcha de 6 minutos tenía un valor de mediana de 180 metros.

En la tabla 3 se presentan los hallazgos de la CF luego de la administración de hierro.

	Fca Absoluta	Fca Relativa %
Clase funcional:		
I	15	31,9
II	24	51,1
III	3	6,4
Sin datos	5	10,6

Tabla 3: Evolución de la clase funcional luego de la administración de hierro (n =47)

Los cambios observados en la CF pre y posterior a la administración de hierro, se detallan en la tabla 4. Luego de la administración de hierro los pacientes en CF I aumentaron de 7 a 15, y los de CF III disminuyeron de 10 a 3 pacientes.

		CF post administración			Total
		I	II	III	
CF al inicio del estudio	I	7	---	---	7
	II	6	19	---	25
	III	2	5	3	10
Total		15	24	3	42

Tabla 4: Cambios observados en la clase funcional (CF) pre y post-administración de hierro parenteral.

En la tabla 5 se presentan las restantes variables analizadas luego de la administración de hierro parenteral.

	Mediana	RIQ (rango intercuartílico)	Mínimo - máximo
Ferritina (ug/l)	333	(208,5 – 390,5)	29 – 678
Test de calidad de vida (CV) de Minnesota	41,5	(28,3 – 50,0)	17 – 80
Prueba de marcha de 6 minutos (metros)	240	(180 – 307,5)	0 – 450
Pro-BNP	1100	(517,5 – 2277,5)	50 - 15890

Tabla 5: Características de la población luego de la administración de hierro (n = 47)

Se evidenció un aumento de la ferritina a 333 ug/l con respecto a 72 ug/l previo. El test de CV de Minnesota se ubicó en valores promedio de 41,5 evidenciando una mejor calidad de vida del paciente. En lo referente a la prueba de marcha de 6 minutos pasó de 180 a 240 metros en mediana.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el puntaje del test de calidad de vida, valor $p < 0,001$. Dado que mayor puntaje en este estudio implica peor calidad de vida, podemos observar que las medianas pasaron de 59,0 (pre-administración) a 41,5 (post-administración). Gráfico 1

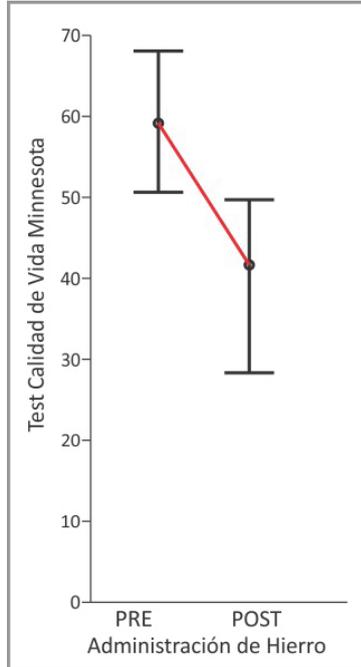


Gráfico 1: Test calidad de vida de Minnesota. Puntaje pre y post-administración de hierro parenteral.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la distancia en metros del test de Marcha de 6 minutos, valor $p < 0,001$. Observándose un aumento en la mediana de distancias recorridas, pasando de 180,0 a 240,0 metros. Gráfico 2.

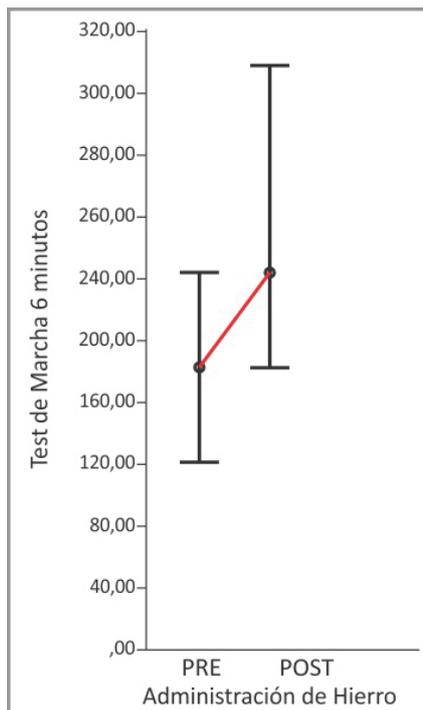


Gráfico 2: Test de marcha 6 minutos. Metros recorridos pre y post administración de hierro parenteral.

En la cuantificación de NTproBNP se observó una disminución post administración, pero la misma no resultó ser estadísticamente significativa, valor $p = 0.130$.

Discusión

En los últimos años se ha trabajado en la búsqueda de nuevas líneas de tratamiento que redunden en un impacto clínico favorable, con mejoría de la morbimortalidad de los pacientes con IC. Al ser una patología compleja, en el que las comorbilidades son altamente prevalentes se han ido delineando nuevos horizontes de tratamiento para las mismas intentando ofrecer escenarios alentadores. En una primera instancia el estudio y tratamiento de la anemia en los pacientes resultaba ser un objetivo en sí mismo, pero se evidenció que per se no modificaba el curso de la enfermedad.¹⁰⁻¹²

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la ferropenia es muy frecuente y que aumenta a medida que lo hace la CF de la NYHA o la anemia asociada. Reportes de series plantean que hasta la mitad de los pacientes con IC presentan ferropenia asociada independiente del valor de hemoglobina.¹³ Esta se generaría por alteración de la absorción de hierro o por una disminución de la disponibilidad de éste a nivel del sistema reticuloendotelial.

La ferropenia se acompaña de una reducción en la capacidad de ejercicio y síntomas que repercuten en la calidad de vida.¹³⁻¹⁵ Con estos hallazgos se han diseñado diversos estudios con el fin de determinar la utilidad de la repleción del déficit de hierro en los pacientes. Es importante señalar que no se ha demostrado que la suplementación con hierro vía oral sea beneficiosa por mala tolerancia o errática absorción, pero sí ha sido contundente la evidencia del aporte de hierro parenteral mejorando los síntomas y la capacidad al ejercicio.¹³⁻¹⁷

Dentro de éstos, uno de los más icónicos ha sido el estudio CONFIRM-HF¹⁸; un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 304 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomáticos ambulatorios (NYHA II-III), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 45\%$, péptidos natriuréticos elevados, y deficiencia de hierro (ferritina <100 ug/l o $100-300$ ug/l si la saturación de transferrina era $< 20\%$). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a tratamiento intravenoso con hierro carboximaltosa férrica ($n = 152$) o placebo (solución salina, $n = 152$) durante 52 semanas. Se midió test de calidad de vida, prueba de marcha de 6 minutos, CF según NYHA y varias escalas relacionadas con fatiga. Los resultados fueron categóricos en cuanto a los end point medidos con impacto clínico sustancial en término de calidad de vida y hospitalización.

Tomando como base y punto de partida de estos estudios es que resulta la necesidad de medir en la población de nuestro país asistida en la Unidad Multidisciplinaria de IC y evaluar nuestra experiencia.

La Unidad Multidisciplinaria de IC se desarrolla en el Hospital de Clínicas desde el año 2003 a la fecha. Se crea en el ámbito del Hospital Universitario como una Unidad Multidisciplinaria integrada por profesionales pertenecientes al Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", bajo la concepción de los programas de manejo de enfermedades crónicas, con el objetivo de asistir pacientes portadores de IC con fracción de eyección reducida tanto para el ámbito ambulatorio como hospitalizado. Como criterio categórico de ingreso a la Unidad se fijó desde su inicio una población de pacientes con IC y FEVI reducida menor al 40% al momento del ingreso a la cohorte. Es por tanto que la población de pacientes asistidos en esta Unidad resulta de quienes consultan en el Hospital universitario y los derivados de otros centros asistenciales tanto de Montevideo como del interior del país, siendo una unidad de referencia a nivel nacional.

Este estudio se enmarca en el desarrollo de investigación clínica de la Unidad como aportes al conocimiento nacional.

Los resultados obtenidos muestran claramente el beneficio de la administración de hierro parenteral en los pacientes con ferropenia en nuestra población con resultados comparables a los estudios referidos. Habiendo tomado el período de tiempo de control de 6 semanas (menor aún que los estudios internacionales con períodos de corte de 12 y 24 semanas) ya es evidente el impacto clínico positivo en términos de calidad de vida, lo que refuerza aún más dicho concepto.

Si bien es un estudio con un número reducido de pacientes, y que la muestra fue tomada por conveniencia, de acuerdo a los criterios de inclusión y dentro de un período de tiempo acotado, es la primera experiencia nacional con el uso de hierro intravenoso, dejando a la luz el impacto positivo en término de calidad de vida medida con un cuestionario como el de Minnesota que está validado para pacientes con IC así también como en la prueba de marcha de 6 minutos

con una mejoría en la distancia recorrida en metros en forma estadísticamente significativa. Esto concuerda con los estudios internacionales pioneros y que dieron protagonismo a la ferropenia como comorbilidad de jerarquía. En cuanto a la clase funcional si bien hubo tendencia a la mejoría no hubo significancia estadística al igual que con el valor de NTproBNP. Quizá el seguimiento hasta ahora no ha podido reflejar impacto significativo pero que podría presentarse en los controles posteriores.

Considerando el valor de hemoglobina basal de los pacientes con ferropenia en el estudio queda claro como su detección debe ser independiente de la existencia de anemia concomitante siendo éste un cambio sustancial de paradigma en el que sólo se consideraba la posibilidad de un déficit absoluto de hierro si existía anemia únicamente.

Como debilidades del estudio se podría citar que no se utilizó placebo y que el control para cada paciente es él mismo. Sin embargo, el objetivo en sí mismo era evaluar el impacto clínico con el uso del hierro en nuestra población evidenciado desde un período breve luego de su administración y no la eficacia de la droga. La buena tolerancia y la ausencia de efectos adversos con la administración apoyan su utilización en forma segura. Diferentes variables que no fueron consideradas pero que podrían servir de insumo para nuevas líneas de investigación, podría ser tomar otros aspectos clave en la asistencia de estos pacientes como los vinculados a reingreso, modificaciones terapéuticas o mortalidad.

Conclusiones

La experiencia con el uso de hierro parenteral en pacientes con ferropenia e IC de la UMIC ha sido claramente beneficiosa. Los resultados apoyan la búsqueda y tratamiento de la ferropenia dada la mejoría en parámetros clínicos independiente de la existencia de anemia. Esta primera experiencia nacional nos posiciona a la par de centros internacionales jerarquizando la consideración sistemática del tratamiento.

Bibliografía

- 1- Bui A, Horwich T, Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):30-41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
- 2- Ziaeian B, Fonarow G. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):368-78. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25.
- 3- Paolillo S, Scardovi A, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2 suppl):27-34. doi: 10.1177/2047487320960288.
- 4- Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Curr Opin Cardiol*. 2016 Mar; 31(2):209-16. doi: 10.1097/HCO.0000000000000257.
- 5- Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
- 6- Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):744-58. doi: 10.1002/ejhf.600.
- 7- Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:132-139. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
- 8- 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/NEJMoa0908355.
- 9- Mc Donagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- 10- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos S, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2845-9
- 11- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2085-98. doi: 10.1056/NEJMoa065485

- 12- Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1210-9. doi: 10.1056/NEJMoa1214865.
- 13- 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 Apr;165(4):575-582.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- 14- 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*. 2018 Apr;73(2):115-123. doi: 10.1080/00015385.2017.1351239.
- 15- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017 Jun;106(6):436-443. doi: 10.1007/s00392-016-1073-y.
- 16- 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 Jul;18(7):786-95. doi: 10.1002/ehf.473.
- 17- van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017; 136: 1374–1383.
- 18- 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.

Aportes de cada autor al artículo

Amalia Verónica Pérez Papadópolos: Concepción y diseño de la revisión, búsqueda bibliográfica, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito.

Gabriela Ormaechea Gorriacho: Concepción y diseño de la revisión, revisión crítica del manuscrito y redacción del manuscrito y revisión crítica del manuscrito.

Sara Hernández Araque: Concepción y diseño de la revisión, búsqueda bibliográfica, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito.

Anexo 1 – Test Minnesota living with heart failure (MLHFQ)

	NO	DE MUY POCO A MUCHISIMO				
1: ¿Le ha provocado hinchazón de tobillos, piernas?	0	1	2	3	4	5
2: ¿Le ha obligado a sentarse, o tumbarse o a durante el día?	0	1	2	3	4	5
3: ¿Le ha costado caminar o subir escaleras?	0	1	2	3	4	5
4: ¿Le ha costado hacer el trabajo de la casa o el jardín?	0	1	2	3	4	5
5: ¿Le ha sido difícil ir a sitios alejados de su casa	0	1	2	3	4	5
6: ¿Le ha costado dormir por la noche?	0	1	2	3	4	5
7: ¿Le ha costado relacionarse o hacer cosas con su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5
8: ¿Le ha sido difícil ejercer su profesión	0	1	2	3	4	5
9: ¿Le ha costado realizar sus pasatiempos, deportes o aficiones?	0	1	2	3	4	5
10: ¿Le ha dificultado su actividad sexual?	0	1	2	3	4	5
11: ¿Le ha obligado a comer menos de las cosas que le gustan?	0	1	2	3	4	5
12: ¿Le ha provocado que le falta el aire para respirar?	0	1	2	3	4	5
13: ¿Le ha hecho sentirse cansado, fatigado o con poca energía?	0	1	2	3	4	5
14: ¿Le ha obligado a permanecer ingresado en el hospital?	0	1	2	3	4	5
15: ¿Le ha ocasionado gastos adicionales por su enfermedad?	0	1	2	3	4	5
16: ¿Los medicamentos le han causado algún efecto secundario?	0	1	2	3	4	5
17: ¿Le ha hecho sentirse una carga para su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5
18: ¿Le ha hecho sentir que perdía el control sobre su vida?	0	1	2	3	4	5
19: ¿Le ha hecho sentirse preocupado?	0	1	2	3	4	5
20: ¿Le ha costado concentrarse o acordarse de las cosas?	0	1	2	3	4	5
21: ¿Le ha hecho sentirse deprimido?	0	1	2	3	4	5