

REVISIÓN

Déficit de Hierro en Insuficiencia Cardíaca: Un Nuevo Horizonte Terapéutico

Iron Deficiency in Heart Failure: A New Therapeutic Horizon

Déficit de Ferro em Insuficiência Cardíaca: Um Novo Horizonte Terapêutico

Amalia Verónica Pérez Papadópulos¹

ORCID: 0000-0001-7982-9951

Sara Hernández Araque²

ORCID: 0000-0001-5237-6569

Gabriela Ormaechea Gorricho³

ORCID: 0000-0002-2981-7722

Resumen:

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo en el que convergen múltiples comorbilidades que deben ser abordadas y tratadas de una manera holística, lo que redundará en resultados favorables en términos de morbimortalidad. El déficit de hierro es una más de estas comorbilidades a las que nos enfrentan estos pacientes, teniendo un papel clave en su fisiopatología. Se recomienda su detección de forma sistemática y su seguimiento con el fin de realizar un tratamiento con hierro suplementario en forma oportuna y óptima con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes, su deterioro funcional, con la consiguiente mejora en morbimortalidad y reingresos hospitalarios. Se presenta una revisión clínica de los aspectos más relevantes del concepto de déficit de hierro en Insuficiencia Cardíaca así como su abordaje diagnóstico y de tratamiento.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Déficit de hierro. Ferropenia. Hierro parenteral.

Abstract:

Heart Failure (HF) is a complex clinical syndrome in which multiple comorbidities converge, which must be approached and treated in a holistic way, resulting in favorable results in terms of morbidity and mortality. Iron deficiency is one of many comorbidities we find in these patients, which have a key role in their pathophysiology. Systematic detection and follow-up are recommended in order to treat it with supplemental iron in a timely and optimal manner, thus improving our patients' quality of life and their functional deterioration, which will subsequently lead to an improvement in morbidity, mortality and hospital readmissions. A clinical review of the most relevant aspects of the concept of iron deficiency in Heart Failure is presented, as well as its diagnosis and treatment approach.

Key words: Heart failure. Iron deficiency. Parenteral iron.

Resumo:

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa em que convergem múltiplas comorbidades que devem ser abordadas e tratadas de forma holística, resultando em resultados favoráveis em termos de morbimortalidade. A deficiência de ferro é uma dessas comorbidades que esses pacientes enfrentam, tendo papel fundamental em sua fisiopatologia. Recomenda-se a sua detecção e acompanhamento sistemáticos, a fim de realizar um tratamento com suplementação de ferro de forma oportuna e ideal, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sua deterioração funcional, com a consequente melhora da morbimortalidade e reinternações. É apresentada uma revisão clínica dos aspectos mais relevantes do conceito de deficiência de ferro na Insuficiência Cardíaca, bem como sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Falta de ferro. Ferropenia. Ferro parenteral.

Recibido: 13/09/2021 - **Aceptado:** 19/09/2022

Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia. E-mail: perezpapadopolos@gmail.com

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón para suministrar suficiente sangre para satisfacer las necesidades del organismo. Esta patología tiene alto impacto en términos de morbilidad y calidad de vida, dando lugar a una peor esperanza de vida y a un deterioro de la calidad de vida con frecuentes y reiteradas hospitalizaciones al año.

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. El riesgo estimado de desarrollo de IC es uno de cada cinco individuos, y si bien parecería haber una meseta actual, continúa significando una elevada morbilidad con costos en salud de más de 39 mil millones de dólares al año sólo en EEUU, con un aumento estimado para el 2030 en más de 53.1 billones de dólares.⁽¹⁻²⁾

La encuesta EuroHeart⁽³⁾ mostró que la mortalidad intrahospitalaria era del 8,1 % en los pacientes ingresados por IC aguda de inicio y del 5,8 % en los pacientes ingresados por IC crónica descompensada. La mitad de todos los pacientes con IC fallecen en los 4 años siguientes al diagnóstico y el 50 % de los pacientes con IC grave fallecen antes de 1 año.⁽³⁾

La presencia de comorbilidades es casi la regla en los pacientes con IC^(4,5). El identificar cada una de ellas y tratarlas se ha convertido en parte del objetivo terapéutico de estos pacientes.

El déficit de hierro, con o sin anemia, está siendo reconocido cada vez más como una comorbilidad importante en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque la deficiencia de hierro es fácilmente diagnosticada por medio de dos marcadores (ferritina sérica y saturación de transferrina), es subdiagnosticada en los pacientes con IC y pudiera afectar hasta el 50% de los mismos.^(6,7,8)

En los últimos años ha cambiado el paradigma de tratamiento de los pacientes con IC, buscándose un abordaje sistémico, con el tratamiento de cada una de las comorbilidades, siendo la ferropenia una más a ser pesquisada y tratada.

El beneficio clínico hallado en el tratamiento de la ferropenia marcó un nuevo hito en el manejo de estos pacientes, llevando a un nuevo modelo terapéutico que debe ser contemplado por todos los clínicos que asisten pacientes con IC.

Se presenta esta revisión narrativa y sumativa de literatura, en virtud de la evidencia científica publicada, que intenta abordar los conceptos más importantes y relevantes del tema con el objetivo de contribuir al conocimiento sobre este tópico de una forma aplicable y ajustada a la práctica clínica diaria que redunde en calidad asistencial y beneficio de este grupo de pacientes.

Metodología

Se analizaron las principales guías de manejo de Insuficiencia Cardíaca: La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Guía de la American Heart Association. Posteriormente se realizó una búsqueda utilizando la base de datos de Pubmed, utilizando las palabras claves "heart failure", "iron deficiency" y el operador booleano AND. Se limitó la búsqueda a ensayos clínicos, revisiones y metaanálisis, desde 1998 hasta 2022 encontrando 370 artículos. Se eligieron artículos con acceso a texto completo y que fueran adecuados según el objetivo planteado.

Resultados

a) Anemia y déficit de hierro: ¿es lo mismo?

Definimos la anemia según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el valor de hemoglobina (Hb) < 12 g/dl en mujeres y Hb < 13 g/dl en hombres.

La prevalencia de anemia como comorbilidad en los pacientes con IC es muy alta, con un rango amplio entre 9 y 69 % según diferentes estudios^(7,9,10,11). Esta variabilidad observada se puede atribuir en parte al uso de diferentes definiciones utilizadas.

En los pacientes con IC la anemia (aunque sea leve) está relacionada con un empeoramiento de los síntomas, una reducción de la calidad de vida, menor supervivencia, deterioro de la situación funcional y aumento de la clase de la New York Heart Association (NYHA).^(12,13,14)

La prevalencia de la anemia aumenta a medida que avanza la IC. Algunos estudios han mostrado que la anemia está presente en aproximadamente el 50 % de los pacientes hospitalizados por IC grave (clases III - IV).⁽¹²⁾

La Asociación Europea de Cardiología (ESC) considera que la anemia es un factor de riesgo independiente para el ingreso hospitalario y muerte. A pesar de que no hay datos que permitan indicar el valor de Hb para los pacientes con IC, en un estudio que comprendió 1.061 pacientes, Horowich et al⁽¹⁵⁾ documentaron que cuanto menor es el índice de Hb, mayor es la mortalidad. La mayor supervivencia se observa en los pacientes con IC y valores de Hb de 14,5 - 15,4 g/dl.

Las causas de anemia en IC son multifactoriales, pero se destacan por frecuencia, el déficit de hierro, la hemodilución, la anemia de enfermedades crónicas por inflamación mediada por citoquinas, deterioro de la función de la médula ósea, la alteración de la función renal, baja producción de eritropoyetina, la malnutrición y tratamiento farmacológico (IECA, AINES), entre otras.⁽¹⁶⁾

Si bien la presencia de anemia como comorbilidad en la IC es un hallazgo muy prevalente que se asocia con peor evolución y es un predictor independiente de mortalidad, paradójicamente diferentes estudios no han podido demostrar que el tratamiento de ésta con diferentes opciones terapéuticas (hierro, estimulantes de la eritropoyetina, transfusiones, etc) redunde en una mejor supervivencia de los pacientes con IC.^(17,18,19)

Es así que se plantea, si la anemia en sí misma contribuye a empeorar el pronóstico, o estaría reflejando un marcador de mal pronóstico; es decir un paciente con una IC más avanzada.

En los últimos años aparece otra condición frecuente en los pacientes con IC y es la deficiencia de hierro (DH). Ésta ha surgido como una nueva comorbilidad a evaluar y tratar, siendo la misma diana de nuevas opciones terapéuticas.

La prevalencia de DH es muy elevada en pacientes con IC, independiente si presentan o no anemia, siendo del orden del 37-61 % según los diferentes estudios.^(20,21,22,23)

En un estudio prospectivo observacional realizado en 546 pacientes con IC sistólica estable, la prevalencia de ferropenia (definido como ferritina sérica < 100 ng/ml o ferritina sérica 100 - 300 ng/ml con índice de saturación < 20%) fue de una media del 37 % en toda la población con IC (con o sin anemia). La prevalencia de DH en los pacientes anémicos fue del 67 %, y del 32 % en los que no sufrían anemia. La mortalidad se incrementa por 4 en pacientes con DH con o sin anemia, en comparación con aquellos sin déficit de hierro.⁽²¹⁾

En cuanto al impacto clínico del DH en pacientes con IC los estudios clínicos de Kilps et al⁽²⁰⁾ en 2013 y de Enjuanes et al en 2014⁽²⁴⁾ dejaron claramente demostrado que el mismo se relacionaba con una peor calidad de vida, peor clase funcional, peor capacidad de ejercicio y mayor mortalidad, y esto se daba en pacientes con DH con o sin anemia asociada.

Investigaciones más recientes como la publicada por Martens et al en 2018⁽²⁵⁾, consolidan estos hallazgos demostrando la asociación del DH con el riesgo de mayor hospitalización, así como deterioro de la capacidad de ejercicio en pacientes con IC independiente de la presencia de anemia.

Por tanto, y conociendo la implicancia clínica del DH en estos pacientes, cabe la pregunta si el tratamiento de éste redundaría en mejoría clínica y pronóstica, o sucedería algo similar a lo ocurrido con la anemia.

Frente a esta hipótesis surgen varios estudios al inicio observacionales con diferentes tipos de hierro parenterales (sacarosa, carboximaltosa) con resultados poco concluyentes, hasta la publicación de dos ensayos clínicos aleatorizados con hierro carboximaltosa parenteral, el estudio FAIR en 2009 por un período de 6 meses, y el estudio CONFIRM en 2014 por un período más prolongado de 12 meses. Ambos estudios han demostrado que el uso de hierro parenteral se relaciona con una mejoría significativa en términos de calidad de vida, clase funcional, capacidad de ejercicio y reducción de la hospitalización.^(26,27) y es en base a dichos estudios que se fundamenta la recomendación de la administración de hierro carboximaltosa para los pacientes sintomáticos con FEVI < 45% y ferropenia en las principales guías internacionales.^(28,29)

En los últimos años se han formulado algunas hipótesis sobre la corrección del DH y la activación de las vías moleculares, que podrían proteger el corazón y prevenir el remodelado del miocardio degenerativo.

b) ¿Cuál sería la explicación del beneficio de tratamiento del déficit de hierro en pacientes con IC?

El hierro (Fe) es un micronutriente esencial para la vida de los seres vivos, si bien su rol fundamental es en la eritropoyesis, el Fe juega un rol indispensable en la energía de todas las células, en el metabolismo celular, logrando y permitiendo la homeostasis del cuerpo. Es un elemento esencial para el metabolismo de todas las células, siendo un componente de las proteínas de la cadena respiratoria en las mitocondrias. Por tanto, es entendible que la deficiencia de éste, lleve a una disfunción mitocondrial con sus lógicas consecuencias como es la reducción del ATP, lo que clínicamente se ve reflejado en la reducción de la capacidad ejercicio y fatiga muscular. Esto explicaría por qué la corrección del DH y no de la anemia mejoraría la misma. ⁽³⁰⁾

A la hora de establecer el diagnóstico de déficit de Fe es necesario distinguir dos formas: el déficit absoluto y el déficit funcional ⁽³¹⁾. El déficit absoluto traduce una situación de depleción de los depósitos de Fe y el déficit funcional refleja un inadecuado aporte de Fe para hacer frente a las demandas a pesar de unos depósitos normales o aumentados. La biopsia de médula ósea constituye el patrón oro para evaluar los depósitos de Fe en los tejidos, pero su utilización en la práctica clínica diaria se ve limitada por ser un procedimiento invasivo, y puede ser sustituida por la determinación de una serie de biomarcadores sanguíneos que nos informan de manera indirecta sobre el estado del metabolismo de Fe. ⁽³²⁾

El déficit absoluto de Fe refleja una disminución en los depósitos y el parámetro analítico utilizado para su valoración es la ferritina sérica. Existe una correlación lineal entre la ferritina sérica y los depósitos de ferritina en los tejidos. Se acepta como punto de corte para definir déficit absoluto de hierro un valor en los depósitos de Fe de $< 30 \mu\text{g/L}$ ⁽³³⁾, pero en procesos crónicos (como sería la IC) considerando que la ferritina en un reactante de fase aguda y por tanto puede estar elevada, se utiliza un punto de corte algo mayor $< 100 \mu\text{g/L}$. Cuando los valores de ferritina oscilan entre 100 - 300 $\mu\text{g/L}$ el diagnóstico de déficit de Fe es más complejo. Esta franja de valores de ferritina es frecuente en pacientes con enfermedades crónicas con activación proinflamatoria. Estos valores de ferritina se suelen asociar con depósitos normales o levemente aumentados, por lo que el diagnóstico de déficit absoluto no se puede realizar. Por tanto, en enfermedades crónicas, como es el caso de la IC, el déficit absoluto de Fe se define por un valor de ferritina sérica $< 100 \mu\text{g/L}$, y se distingue del déficit funcional en que los valores de ferritina sérica están dentro de rangos normales 100 - 300 $\mu\text{g/l}$.

El incremento en el receptor soluble de transferrina (RST) es un indicador de déficit de Fe ^(34,35). Cuando el hierro disponible para las demandas metabólicas es insuficiente se produce una regulación al alza de este receptor con objeto de poder mantener la entrada de Fe a la célula. Los niveles de RST miden la demanda tisular de Fe y la actividad eritropoyética, pero no los depósitos de Fe. La combinación de la determinación de ferritina, que refleja el estado de los depósitos de Fe, junto con el RST, que mide las demandas tisulares de Fe, puede aportar una medida más exacta del estado del Fe. Sin embargo en nuestro país la determinación del RST no está ampliamente extendido lo que limita su solicitud en la práctica diaria.

c) ¿Cómo hacemos diagnóstico del déficit de hierro?

En el entendido que la ferritina es un marcador inflamatorio y que la IC es una enfermedad inflamatoria crónica, es esperable por tanto que la ferritina se encuentre elevada como reactante de fase aguda, y por tanto se establece el déficit absoluto de hierro en IC cuando la ferritina es menor de 100 $\mu\text{g/l}$ y no menor de 30 $\mu\text{g/l}$ como sería en otras condiciones no inflamatorias.

En todo paciente con IC se debe solicitar valores séricos de hierro, ferritina e índice de saturación de Ferritina (IST)

Se establece diagnóstico de DH de la siguiente forma:

- Déficit absoluto de Fe: depósitos de hierro disminuidos.
- Ferritina $< 30\mu\text{g/l}$ para población general.
- Ferritina $< 100\mu\text{g/l}$ en pacientes con IC

Déficit funcional de Fe: suministro de hierro inadecuado para suplir las demandas a pesar de que los depósitos de hierro sean normales e incluso aumentados

Ferritina entre 100 - 300 $\mu\text{g/l}$ con IST $< 20 \%$

En IC aguda se debe considerar otros valores dado el estado inflamatorio que existe (valores de Ferritina menor de 800 ug/L con IST menor de 20%)

EN SUMA:

- La IC es una enfermedad de alta prevalencia, incidencia, costos en salud y mortalidad. La misma aumenta con la edad, existiendo en el paciente añoso la coexistencia de más comorbilidades. El tratamiento de las comorbilidades forma parte del tratamiento de la IC. Se deben considerar como parte del tratamiento de una enfermedad sistémica.
- Anemia y DH son dos comorbilidades muy prevalentes en el paciente con IC.
- Ambas se asocian con peor calidad de vida y mal pronóstico con mayor mortalidad.
- El DH no es igual a la existencia de anemia, pudiendo coexistir o ser independientes
- El tratamiento y corrección del DH y no así de la anemia, redundan en un beneficio en términos de calidad de vida y sobrevida en pacientes con IC

d) ¿Cómo trato al paciente con déficit de hierro e IC?

La evidencia actual ha mostrado que, si bien la anemia se asocia con un peor pronóstico en los pacientes con IC, no está claro que el tratamiento de ésta redunde en el beneficio de estos pacientes. El DH se reconoce cada vez más como un elemento muy prevalente en estos pacientes y se asocia con peor evolución independientemente de que el paciente presente o no anemia.

Es así como el tratamiento del DH se ha planteado como objetivo terapéutico con resultados alentadores sobre la clase funcional, la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio, y la reducción de hospitalizaciones.

El tratamiento farmacológico de la ferropenia en IC se podría realizar mediante las dos presentaciones de hierro: vía oral o vía parenteral. Se analizará ambas formulaciones haciendo énfasis en ventajas y desventajas a la luz de la evidencia propuesta.

En lo que respecta al hierro vía oral, formulación ampliamente utilizada en otros pacientes con ferropenia, tiene sus limitantes en los pacientes con IC. Es conocida la mala tolerancia gastrointestinal al hierro vía oral; pero a esto se suma que los pacientes con IC suelen presentar dificultades en la absorción por la presencia de edema a nivel gastrointestinal lo que limita una adecuada absorción de micronutrientes incluyendo el hierro.

En pacientes sanos sin alteraciones en la absorción, la suplementación oral de hierro en caso de que hubiere deficiencia podría ser la primera opción, sobre todo si hablamos de deficiencias leves y que no requieran de una reposición rápida. El hierro oral es seguro, de bajo costo, efectivo y disponible. Existen dos formas de hierro absorbibles por vía oral: ferroso (Fe²⁺) y férrico (Fe³⁺), siendo el hierro ferroso de mayor biodisponibilidad por su mejor solubilidad. El gluconato ferroso, el fumarato y el sulfato ferrosos son las tres moléculas más ampliamente estudiadas y con mejor biodisponibilidad comparable entre sí. Algunos estudios hablan de que la tasa de absorción estimada para las sales ferrosas es de 10 - 15%. Sin embargo, la terapia con hierro oral puede traer consigo efectos secundarios principalmente a nivel gastrointestinal (malestar abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, entre otros). Hasta el 60% de los pacientes presentan intolerancia al hierro lo que conlleva a la reducción del cumplimiento.⁽³⁶⁾

Cuando hablamos de paciente con IC, se debe considerar que éstos presentan una absorción comprometida lo que condiciona su efectividad. La evidencia en cuanto a suplementación de hierro por vía oral en estos pacientes y déficit de hierro es limitada. Existen estudios retrospectivos cuyos resultados mostraron un aumento en la concentración de ferritina, índice de saturación de la transferrina, hierro sérico y hemoglobina después de 5 meses, sin embargo estos valores se encontraban por debajo del umbral objetivo. Así mismo, no redundó en un beneficio clínico, sin diferencias en las tasas de re-hospitalización.

El estudio IRON-OUT fue un estudio prospectivo que incluyó 111 pacientes tratados con hierro vía oral vs 114 pacientes tratados con placebo por 16 semanas, no se demostró diferencias significativas ni en cuanto a la mejoría de las reservas de hierro, ni mejoría clínicamente evaluada por test de calidad de vida y test de marcha entre otros.^(37,38)

Por tanto, al momento no hay evidencia que abale la suplementación de hierro por vía oral en el paciente con IC.

La otra forma de suplementación de hierro es por vía intravenosa, cuya evidencia disponible es más alentadora. Los beneficios más importantes con la formulación intravenosa se observaron

fundamentalmente en la mejoría en la capacidad funcional evidenciada en los test de marcha de 6 minutos y test de calidad de vida. La mejoría es notoria luego de las 4 semanas de su administración y según estudios de referencia se mantiene por período de hasta 52 semanas. ⁽³⁹⁾

Si bien existen varias formulaciones para ser administradas por esta vía, solo 5 se han investigado para uso en IC: hierro sacarosa, hierro carboximaltosa, hierro dextrano, isomaltoside de hierro 1000 y gluconato férrico. De éstas: hierro carboximaltosa, isomaltoside 1000 y ferumoxytol se consideran las moléculas más estables y de degradación más lenta, lo que permite administración a altas dosis ⁽³⁹⁾.

La evidencia experimental ha mostrado diferencias significativas entre los efectos de las diferentes preparaciones de hierro intravenosa. Se han observado niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo en animales tratados con gluconato de sodio férrico, hierro dextrano, ferumoxytol o hierro isomaltoside-1000, en comparación con los tratados con carboximaltosa férrica o complejo hierro sacarosa. Estos cambios van acompañados de hipotensión y deterioro de la función hepática y renal. Sin embargo, se debe hacer hincapié en que la mayoría de los estudios no clínicos in vivo se han realizado con dosis de hierro significativamente más elevadas que las que se utilizan en la práctica clínica. ⁽³⁹⁾

Es por ello que solo dos preparaciones fueron estudiadas para la reposición del DH en IC: hierro sacarato y hierro carboximaltosa, por lo que se comentará brevemente ambos tipos.

Hierro sacarato: los primeros estudios no controlados con hierro sacarato administrado por vía intravenosa a pacientes con IC y anemia, mostraron cambios positivos en los síntomas, la capacidad de ejercicio y la clase funcional. Posteriormente, estos resultados fueron confirmados por un estudio controlado con placebo en cual el hierro sacarato intravenoso no solo mejoró el estado funcional, sino también la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, con efectos beneficiosos en la FEVI, los niveles de péptido natriurético pro-cerebral (NT-proBNP) N-terminal y de PCR y con reducción en la tasa de hospitalización. De forma similar, el estudio FERRIC-HF mostró, junto con el ascenso de los niveles de hierro, mejoría de síntomas y de la capacidad de ejercicio cuantificada por el consumo máximo de oxígeno. ^(40,41)

Esta formulación está ampliamente disponible en nuestro país con un costo aceptable a nivel sanitario.

El hierro carboximaltosa posee algunas ventajas como formulación ya que logra la reposición de las reservas agotadas de hierro de forma rápida y en dosis altas, con distribución rápida desde el plasma a médula ósea, hígado y bazo. La vida media de eliminación del plasma es de 7-12 horas, tiene escasa eliminación por vía renal, y no se requiere una dosis de prueba por su amplio perfil de seguridad.

El estudio FAIR-HF, fue el primer ensayo controlado de hierro carboximaltosa vs. placebo en pacientes con IC que incluyó 459 participantes con IC FEVI reducida, clase funcional II-III (NYHA), con Hb entre 9.5 y 13.5 g / dl, y DH con un seguimiento de 6 meses. El tratamiento mostró beneficio significativo, respecto al placebo en cuanto a mejoría de síntomas, capacidad funcional y calidad de vida, y el mismo fue independiente de la presencia o no de anemia. ⁽²⁶⁾

A posteriori, otros dos estudios controlados mostraron beneficios similares. En el estudio CONFIRM-HF, estudio doble ciego, randomizado a 52 semanas que incluyó 304 pacientes con IC CF II-IV, ambulatorios, se administró hierro carboximaltosa según un esquema fijo en función del peso del sujeto y la concentración de hemoglobina en el cribado, con una dosis total de hierro medio durante la fase de corrección de 1000 mg más 1000 mg adicionales en la fase de mantenimiento. En este estudio se verificó una mejoría significativa en el punto final primario de distancia de prueba de caminata de 6 minutos en el grupo de tratamiento con hierro, independientemente de la presencia de anemia; también se vio beneficio en los puntos finales secundarios (clase funcional de la NYHA, fatiga y calidad de vida). En este trabajo se constató una reducción de la tasa de internación por deterioro de la falla cardíaca. Este efecto se mantuvo hasta el final del estudio (semana 52). Esta forma de administración del hierro demostró que el uso de altas dosis de hierro en única dosis es segura, y ofrece un método terapéutico más aplicable desde el punto de vista clínico. ⁽²⁷⁾

El estudio EFFECT-HF analizó la mejoría de la capacidad de ejercicio objetivada mediante el consumo pico de oxígeno (VO₂) a las 24 semanas tras administración de carboximaltosa férrica vs. tratamiento estándar en 172 pacientes con IC e indicación de corrección de DH según las guías europeas de IC. Se observó una mejoría en los parámetros analíticos férricos y una mejoría de la clase funcional en los pacientes tratados con carboximaltosa férrica. No se observaron efectos secundarios significativos. ⁽⁴¹⁾

Todos estos datos posteriormente fueron confirmados mediante un metaanálisis, en donde además se observó el impacto sobre la mortalidad. Este meta-análisis que incluyó 4 estudios (FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF Y CONFIRM-HF) con 839 paciente tratados con hierro carboximaltosa vs placebo, mostró una reducción significativa de un 41% en mortalidad cardiovascular y de las hospitalizaciones de causa cardiovascular (RR 0.59 (IC95% 0.40 – 0.88): P 0.009) más una reducción de hasta un 59% de hospitalizaciones por IC. ⁽⁴²⁾

En Uruguay está disponible el hierro carboximaltosa desde hace unos años, siendo un presentación más costosa que el hierro sacarato, si se toma en cuenta solo el fármaco (la ampolla). Sin embargo existen varios estudios de costo eficacia que demuestran que esta formulación es costo beneficiosa, considerando que se puede administrar mayor cantidad de hierro en cada administración, con un volumen de dilución menor que las otras presentaciones, y con menores efectos adversos de tipo de reacciones anafilácticas. ⁽⁴³⁾

e) ¿Cómo se calcula la dosis de hierro y cómo se controla?

La recomendación de la dosis a administrar de hierro se puede realizar según la fórmula de Ganzoni: Déficit de hierro acumulativa (mg) = peso corporal (Kg) x (Hb objetivo - Hb real) (g/dl) x 2,4 + depósito de hierro (mg). La cual puede resultar poco práctica.

Otra forma más práctica y sencilla de realizar la prescripción de hierro carboximaltosa es con el uso de la fórmula CONFIRM, que toma en cuenta para ajustar la dosis variables como el valor de la Hb y el peso del paciente. Esta fórmula es la que proponen las últimas guías internacionales y conforme a diferentes protocolos se puede ajustar dosis (Tabla 1).

Déficit de hierro:	Ferritina < 100 mg/dl ó IST < 20% con ferritina entre 100 y 300 mg/dl					
	Peso corporal	Entre 35 y 70 Kg			> 70 Kg	
Hemoglobina (gr/dl)	< 10	10 - 14	> 14	< 10	10 - 14	> 14
Dosis de hierro total	1500 mg	1000 mg	500 mg	2000 mg	1500 mg	500 mg
Administración semana 1	1000 mg	1000 mg	500 mg	1000 mg	1000 mg	500 mg
Administración semana 2	500 mg			1000 mg	500 mg	
Máximo 20mg/Kg de peso. En 100 cc SF						
Control en 6 semanas con metabolismo de hierro, hemograma y proBNP						

Tabla 1: Fórmula para el cálculo de la dosis de hierro carboximaltosa

Si se utiliza el hierro carboximaltosa, éste puede ser administrado en una única dosis hasta 1000 mg cada vez; si se utiliza la presentación sacarato se puede administrar un máximo de 200 mg por vez y no más de 3 veces en la semana con un máximo de 600 mg semanal.

No existe objetivo ideal en término de consenso. El objetivo en el estudio FAIR HF fue de 500 ug/l de ferritina y de más de 100 ug/l ó más de 20% de IST con ferritina entre 100 y 300 ug/l para el estudio CONFIRM-HF. Independiente de la pauta adoptada el objetivo es corregir el déficit absoluto de hierro debiendo controlarse cada 3 meses.

Incorporar el control del DH debe formar parte de la práctica clínica de los pacientes con IC pudiendo adoptarse el tratamiento ambulatorio en forma eficaz, rápida y segura.

Según las últimas guías de IC el estudio del DH se debe realizar en todo paciente con IC de novo, o frente a cambio de clase funcional cuando no exista otra causa que la explique. ^(28,29)

EN SUMA:

- El tratamiento del DH es prioridad y tiene impacto en la mortalidad, en la calidad de vida y a nivel funcional
- Existen dos formulaciones para suplementar hierro: oral y parenteral
- La tolerancia al hierro oral es irregular así como la absorción intestinal lo que impacta negativamente en su eficiencia
- La presentación parenteral es de elección en el paciente con IC
- Dentro de las formulaciones disponibles, el hierro carboximaltosa representa una opción costo efectiva y segura con mejores tasas de corrección del DH en menor tiempo con respecto a las otras formulaciones.
- Se debe ajustar ritmo, volumen de infusión y dosis según formulación a utilizar

Conclusiones

El déficit de hierro es una comorbilidad frecuente en los pacientes con IC aunque permanece subdiagnosticado y subtratado. Es prioritario el manejo terapéutico de los pacientes con ferropenia debiendo pautar su corrección en forma eficaz, rápida pero segura. Su corrección debe ser independiente de la existencia de anemia.

Dentro de las formulaciones de hierro disponibles, la vía parenteral es la de elección en estos pacientes. De ser posible el hierro carboximaltosa representa una buena opción por la practicidad, facilidad y efectividad con menor tasa de efectos adversos.

Bibliografía

- 1- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jan;8(1):30-41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
- 2- Ziaiean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun;13(6):368-78. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25.
- 3- Nieminen M, Brutsaert Dikstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V, et al. Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.
- 4- Paolillo S, Scardovi AB, 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.
- 5- Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Curr Opin Cardiol.* 2016 Mar;31(2):209-16. doi: 10.1097/HCO.0000000000000257.
- 6- von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail.* 2019 Jan;7(1):36-46. doi: 10.1016/j.jchf.2018.07.015.
- 7- Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2007-2011. doi: 10.1002/ehf2.12797.
- 8- Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021 Aug;8(4):2368-2379. doi: 10.1002/ehf2.13265.
- 9- Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018 Jul 3;138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
- 10- Groenveld H, Januzzi J, Damman K, Wijngaarden J, Hillege H, van Veldhuisen D, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep 2;52(10):818-27. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
- 11- Sirbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V, et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *Anatol J Cardiol.* 2018 Jul;20(1):52-59. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634.
- 12- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1737-44. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00613-6.
- 13- Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Sep 1;44(5):959-66. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.070.
- 14- Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006 May 23;113(20):2454-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583666.
- 15- 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 Jun 5;39(11):1780-6. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01854-5.
- 16- 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 Dec 19;48(12):2485-9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.

- 17- 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.
- 18- Pfeffer MA, Burdamann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2019-32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845.
- 19- Solomon, K, Swedberg, M, Tendera, D, van Veldhuisen, J, Young, L, Grinfeld, H, Krum, 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.
- 20- Klip IT, Comín-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.
- 21- 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 Aug;31(15):1872-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
- 22- Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 13;58(12):1241-51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.
- 23- Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015 Dec;102(6):1585-94. doi: 10.3945/ajcn.114.103366.
- 24- Enjuanes C, Klip I, 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 Jun 15;174(2):268-75. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169.
- 25- Martens P, Nijst P, Verbrugge F, 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.
- 26- 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.
- 27- Ponikowski P, Van Veldhuisen D, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail.* 2014 Sep;1(1):52-58. doi: 10.1002/ehf2.12006.
- 28- McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumach A, Burri H, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022; 75(6): 521.e1-523.e114.
- 29- Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2023 Apr 18;81(15):1551.
- 30- Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2014 Sep 15;100(18):1414-20. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305669.
- 31- Balla J, Jeney V, Varga Z, Komódi E, Nagy E, Balla G. Iron homeostasis in chronic inflammation. *Acta Physiol Hung.* 2007 Mar;94(1-2):95-106. doi: 10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.9.
- 32- 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 Mar;34(11):816-29. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
- 33- Varela A. Valoración clínica y diagnóstico del déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca. Comorbilidades en pacientes con ICC [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. Febrero 2014[citado: 10/03/2023]. Disponible en: <https://secardiologia.es/562-comorbilidades-en-pacientes-con-icc/numero-1-febrero-2014/5127-valoracion-clinica-diagnostico-deficit-hierro-pacientes-insuficiencia-cardiaca>
- 34- Quintana E. Receptores solubles de transferrina como mejor indicador bioquímico para definir deficiencia de hierro. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (3): 311-6.

- 35- Bergon E, Miranda N, Bergon S. Utilidad del receptor soluble de la transferrina para el estudio del déficit de hierro y el diagnóstico diferencial de las anemias ferropénicas adquiridas del adulto. *Quím Clín.* 2002; 21 (4) 267-273
- 36- McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015 Mar;17(3):248-62. doi: 10.1002/ehf.236.
- 37- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. 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 May 16;317(19):1958-1966. doi: 10.1001/jama.2017.5427.
- 38- Perel C, Bevacqua RJ. Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2016; 11(2): 78-97.
- 39- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, 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 Jan 15;51(2):103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
- 40- Beckda Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):3439-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.181.
- 41- van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017 Oct 10;136(15):1374-1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- 42- 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 metaanalysis. *Eur J Heart Fail.* 2018 Jan;20(1):125-133. doi: 10.1002/ehf.823.
- 43- Comin Colet J, Rubio Rodriguez D, Rubio Terres C, Enjuanes-Grau C, Gutzwiller F, Anker D, et al. Evaluación económica de la utilización de hierro carboximaltosa en pacientes con deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca crónica en España. *Rev Esp Cardiol.* 2015; (68)10: 846.851. doi: 10.1016/j.recesp.2014.10.011.

Aporte de cada autor al artículo

Amalia Verónica Pérez Papadópulos: concepción y diseño de la revisión, búsqueda bibliográfica, recolección de datos, análisis e interpretación de los mismos y redacción del artículo.

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

Gabriela Ormaechea Gorriacho: concepción y diseño de la revisión, redacción y revisión crítica del artículo.

Notas

Amalia Verónica Pérez Papadópulos: Médico Internista. Profesora Agregada Unidad Académica Médica A. Asistente de la UMIC.

Sara Hernández Araque: Médico. Asistente de la UMIC.

Gabriela Ormaechea Gorriacho: Médico Internista. Fellow de la ACP. Profesora Directora de la Unidad Académica Médica A. Coordinadora de la UMIC.

Este artículo fue aprobado por la editora **Dra. Mercedes Perendones**