



Revista Colombiana de Nefrología

ISSN: 2500-5006

Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

Arocha Rodolfo, José Ildefonso; Navas Blanco, Trina; Amair M., Pablo; Gómez Berroterán, Rusvel
Implicaciones clínicas de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca y abordaje del tratamiento
Revista Colombiana de Nefrología, vol. 3, núm. 1, 2016, Enero-Junio, pp. 26-40
Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

DOI: <https://doi.org/10.22265/acnef.3.1.238>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=560159853005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEM redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Implicaciones clínicas de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca y abordaje del tratamiento

José Ildefonso Arocha Rodulfo¹, Trina Navas Blanco², Pablo Amair M.³,
Rusvel Gómez Berroterán⁴

¹Médico cardiólogo, Capítulo de Hipertensión Arterial, Sociedad Venezolana de Cardiología, Venezuela.

²Médico internista, Postgrado de Medicina Interna, Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", Los Magallanes, Venezuela.

³Médico nefrólogo, Capítulo Cardiorrenal, Sociedad Venezolana de Cardiología, Venezuela.

⁴Médico cardiólogo, Hospital "Domingo Luciani", Caracas, Venezuela.

Resumen

El déficit de hierro con o sin anemia está siendo reconocido cada vez más como una comorbilidad importante en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Aunque la deficiencia de hierro es fácilmente diagnosticada por medio de dos marcadores (ferritina sérica y saturación de transferrina), es subdiagnosticada en estos pacientes y pudiera afectar hasta el 50% de los mismos. Aun antes del inicio de la anemia, los pacientes con IC y déficit de hierro muestran disminución en el rendimiento físico y cognitivo, con una mala calidad de vida. Más aún, la deficiencia de hierro es un factor de riesgo, independiente de la anemia, de evolución desfavorable (muerte o trasplante cardíaco) en los pacientes con IC crónica. Varios estudios aleatorios controlados han mostrado mejoría en la capacidad de ejercicio, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y calidad de vida, luego de la corrección del déficit de hierro. Diversos factores contribuyen al desarrollo de este déficit, incluyendo edad avanzada, falla renal, hemodilución, inflamación crónica y severidad de la IC. Una variedad de mecanismos se han postulado para explicar la asociación de déficit de hierro e IC, y su corrección, como un blanco terapéutico, está ganando una mayor atención.

Palabras clave: Deficiencia de hierro, anemia, ferritina, insuficiencia cardíaca (fuente DeCS).

Clinical implications of iron deficiency/anemia in heart failure and approach to the treatment

Abstract

Iron deficit with or without anemia is being increasingly recognized as an important comorbidity in patients with heart failure. Although iron deficiency is easily diagnosed with two biomarkers (serum ferritin and transferrin saturation), it is underdiagnosed in these patients and could affects up to 50% of them. Even before the onset of anemia, heart failure patients with iron deficiency have decreased physical and cognitive performances and a poorer quality of life. Moreover, iron deficiency is a risk factor, independent of anemia, of

unfavorable outcome (death or heart transplantation) in patients with chronic heart failure. Several randomized controlled studies have shown improvement in exercise capacity, New York Heart Association functional class and quality of life after correction of iron deficiency. Different factors contribute to the development of iron deficiency, including increasing age, renal insufficiency, hemodilution, chronic inflammation, and heart failure severity. A variety of mechanisms has been implicated in the association between iron deficiency and heart failure, and its correction as a therapeutic target in these patients is gaining increased attention.

Key words: Iron Deficiency, Anemia, Ferritin, Heart Failure (MeSHsource).

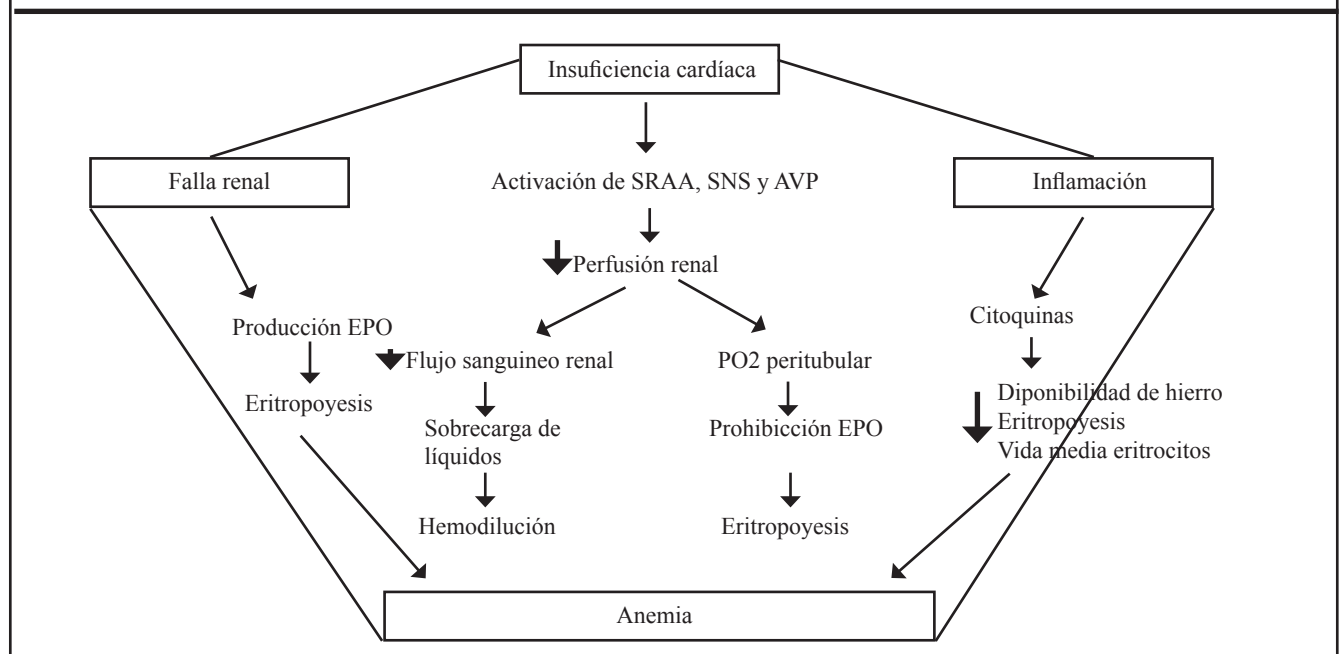
Introducción

En la últimas dos décadas se ha logrado un avance impresionante en la comprensión de la fisiopatología y progresión de la insuficiencia cardíaca (IC), visto el reconocimiento de una serie de anormalidades neurohormonales, inmunológicas y metabólicas que tienen lugar durante la historia natural de este síndrome y, entre ellas, últimamente se han destacado la anemia y la falla renal como los principales protagonistas que conducen a desenlaces adversos. La emergencia del Síndrome Cardio-

renal-Anemia (CRAS, por sus siglas en inglés) no es más que la representación de un *menage a trois perverso*, donde la falla primaria de un órgano –bien del corazón o del riñón– conduce al deterioro en la función del otro¹. Más aún, la presencia de anemia o falla renal incrementa la morbilidad y mortalidad en los pacientes con IC, sugiriendo que existe un mal funcionamiento en los mecanismos de defensa integrados en el proceso de la IC, Enfermedad Renal Crónica (ERC) y anemia (figura 1), donde cada uno de estos actores agrava la condición del otro². Por consiguiente, la corrección de la anemia o del déficit

Figura 1

Relación entre anemia, falla renal e insuficiencia cardíaca: posibles mecanismos de reducción y deterioro en la producción de eritropoyetina



Abreviaturas: EPO: Eritropoyetina; PO₂: Presión parcial de oxígeno; SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona; SNS: Sistema nervioso simpático; AVP: Arginina-vasopresina.

de hierro es un factor primordial para modificar la severidad y el pronóstico de la IC, en razón del papel fundamental del hierro en una serie de mecanismos que serán discutidos más adelante.

Por tanto, en el manejo del paciente con IC se impone, además del control clínico y de la clase funcional, la vigilancia estricta de la función cardíaca (por la ecocardiografía bidimensional y la determinación del péptido natriurético auricular), el seguimiento de la función renal (tasa de filtración glomerular estimada, TFG_e) y de las variables hematológicas (especialmente ferritina y saturación, o determinación de hemoglobina en caso de no disponer de las dos anteriores).

Déficit de hierro versus anemia como variables de predicción

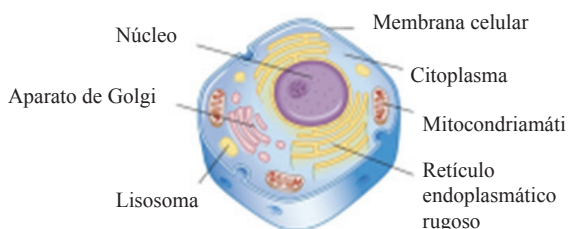
La deficiencia de hierro es la falla nutricional más común en todo el mundo y afecta a más de un tercio

de la población. Aunque este déficit, habitualmente, está vinculado a la anemia, es más prevalente que ella, con serias consecuencias económicas, además de pasar desapercibido en la mayoría de los casos. El déficit de hierro afecta la función y limita la supervivencia de los organismos vivientes a cualquier nivel de complejidad y cuya falla, en el ser humano, se expresa en diversas alteraciones resumidas en la figura 2.

Hasta hace pocos años, se consideraba la anemia, según la definición por la Organización Mundial de la Salud⁶, como los valores de hemoglobina <13 g/L, en el hombre, y <12 g/L, en la mujer, siendo esta la variable de predicción más poderosa, gracias a las series publicadas de estudios de observación y por la creencia de que la función principal del hierro era la formación de hem, el componente de carga de oxígeno de la hemoglobina. Sin embargo, dos recientes descubrimientos resultaron en un cambio radical en este paradigma^{3,4,7}:

Figura 2

Repercusión del déficit de hierro en el funcionamiento y supervivencia del ser humano³⁻⁵



- Disfunción mitocondrial
- Desarreglo en actividad enzimática
- Anormalidades estructurales y transporte de proteínas
- Apoptosis



- Remodelado tisular
- Deterioro en funcionalidad de órganos



- Menoscabo en la capacidad de ejercicio
- Reducción en eficacia de trabajo
- Deterioro en rendimiento cognitivo
- Incremento en morbilidad y mortalidad

1. El descubrimiento del sistema hepcidina-ferroportina: la primera es una hormona polipeptídica de 25 aminoácidos que se sintetiza, principalmente, en el hígado y cuyo blanco es la ferroportina, que es un transportador cuya función es extraer al hierro fuera de la célula. Este exportador de hierro es una proteína transmembrana que se expresa en las células de todos los tejidos que movilizan hierro. En estas células, la exportación de hierro es proporcional a la concentración de ferroportina. La ferroportina es el receptor de la hormona hepcidina y, cuando esta se une al receptor, provoca su internalización y degradación intracelular, con lo que se reduce su expresión en la membrana y, en consecuencia, la capacidad de las células de exportar hierro.
2. El conocimiento de otras funciones metabólicas del hierro, ya que muchas biomoléculas, como la mioglobina, citocromos y algunas enzimas, requieren hierro en su estructura para ser metabólicamente activas.

Tradicionalmente, el déficit de hierro solo era etiquetado como clínicamente relevante en presencia de anemia. Sin embargo, la visión actual imperante es considerar la anemia, más bien, el fin de un proceso que se inicia mucho antes, con la depleción gradual de los depósitos de hierro con expresión clínica manifiesta en la capacidad física y la tolerancia a las actividades cotidianas⁷.

En resumen, para la ocurrencia de anemia en la IC es necesaria la existencia del déficit de hierro, pudiendo estar presente con o sin anemia.

Déficit de hierro/anemia en la insuficiencia cardíaca

La anemia, como comorbilidad, se encuentra, frecuentemente, en numerosas condiciones crónicas, asociándose también a la IC; su incidencia y prevalencia han sido estudiadas en análisis retrospectivos, como el ensayo *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD)⁸, donde, al ingreso, solo 18,4% eran portadores de anemia y dicho porcentaje se incrementó en 9,6%, adicional, en el primer año del estudio. En el *Valsartan in Heart Failure Trial* (Val-HeFT)⁹,

la prevalencia al ingreso fue de 23% y la anemia de nueva aparición durante el estudio fue observada en 16,9% de los participantes; más aún, en aquellos pacientes anémicos, o no, que tuvieron incremento en la concentración de hemoglobina hubo una menor ocurrencia de eventos. En el estudio *Carvedilol or Metoprolol European Trial* (COMET)¹⁰, 15,9% de los pacientes fueron diagnosticados como anémicos a su ingreso y 14,2% de los participantes desarrollaron anemia durante el primer año de observación. Al cabo de cinco años de seguimiento, la anemia de nuevo inicio se diagnosticó en 27,5% de la población estudiada. Durante el período de observación, la mortalidad total, la muerte u hospitalización y la hospitalización por IC fue significativamente más elevada ($p < 0,0001$ para cada variable) en los anémicos, a comparación de los pacientes no anémicos.

En el metaanálisis de Groenveld y colaboradores¹¹, que incluyó a 153 180 pacientes con IC, reportados en 34 estudios publicados entre 2001 y 2007, la prevalencia calculada de anemia fue del 37,2% (10-49%); una cifra similar se obtuvo en el registro *Study of Anemia in a Heart Failure Population* (STAMINA-HFP)¹², con 34%.

Es necesario tener en cuenta que la variabilidad en las cifras estimadas de prevalencia es, parcialmente, atribuible a las diferentes definiciones de anemia, así que los pacientes en fase aguda de descompensación de la IC experimentan más anemia por dilución y, por ello, aumentaría la prevalencia.

Los pacientes con IC y anemia tienden a ser de mayor edad que su pares no anémicos¹³; además, por debajo de los 55 años, no hay diferencia en la incidencia de la anemia¹⁴.

En relación al estatus de la función sistólica, una gran proporción de los ensayos de prevalencia se han practicado en poblaciones con función sistólica reducida. En los datos del estudio SENIORS¹⁵, en pacientes con IC y función sistólica preservada, llama la atención la reducida proporción de pacientes anémicos (10%); sin embargo, estos mostraron un mayor riesgo de alcanzar un punto final primario y, luego del ajuste por múltiples variables, la cifra de hemoglobina permaneció como una variable independiente de desenlaces primarios en esta cohorte

(HR 0,94 por incremento de 1 g/dL, IC 95% 0,89-0,99, P= 0,017).

Las pautas vigentes^{16,17} para el tratamiento de la IC reconocen que la deficiencia de hierro 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 atractivo objetivo terapéutico. Sin embargo, la escasez de evidencias sólidas que confirmen el beneficio de la restitución de hierro no está disponible hasta el momento.

Fisiopatología del déficit de hierro/anemia en la IC

Es importante considerar que 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, y resumidamente, se han implicado varios factores, como^{3-5,7,18}:

- a. Inhibición de la síntesis de la eritropoyetina endógena.
- b. Resultante de la terapia con inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA o BRA), aunque este aspecto es muy discutible y la evidencia es circunstancial.
- c. Deterioro en la producción de la eritropoyetina secundaria a daño o insuficiencia renal.
- d. Hemodilución.
- e. Deficiencia funcional de hierro y/o absoluta de hierro.
- f. Deterioro en la absorción y/o metabolismo de la vitamina B12 y folatos.
- g. 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 sea por la acción de estas citoquinas, independiente-

mente de existir niveles elevados de eritropoyetina en sangre.

Consecuencias del déficit de hierro

Tres aspectos fundamentales modificados por la deficiencia de hierro en los pacientes con IC:

- a. Calidad de vida. Los pacientes con IC, comúnmente, acusan un deterioro significativo en su calidad de vida relacionada a 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 1278 pacientes con IC, la deficiencia de hierro tuvo un impacto negativo sobre la HRQoL, independientemente de la anemia¹⁹. En dicho estudio, 58% de los pacientes tenía deficiencia de hierro y 35% estaba anémico. El HRQoL (medido empleando el cuestionario de Minnesota de vivir con IC) fue peor en los pacientes con deficiencia de hierro, con o sin anemia, cuando se comparó con aquellos sin deficiencia de hierro o sin anemia (score no ajustado global 42±25 vs. 37±25 para ausencia de deficiencia de hierro, p<0,001); anémico 46±25 vs. 37±25 en los no anémicos (p<0,001). Esta diferencia se mantuvo independiente de la cifra de hemoglobina. Lo anterior hace particularmente importante estos nuevos conceptos, pues proponen, a pesar de tener cifras normales de hemoglobina y hematocrito, evaluar los depósitos y el metabolismo del hierro para optimizar la calidad de vida del paciente.
- b. Capacidad física. La restricción de la actividad física es un síntoma y signo cardinal en la IC, junto con deterioro en la calidad de vida y mayor morbilidad y mortalidad. La tolerancia al ejercicio está reducida 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%, estos fueron sometidos a evaluación cardiopulmonar con el esfuerzo²⁰—155 de ellos (35%) tenía deficiencia de hierro—.

Cuando se compararon con el grupo control, 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 máx (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^{21,22}.

En consecuencia, es necesario postular ambas entidades por separado, siendo la cronología el factor esencial, donde emerge primero el déficit de hierro, que luego se convierte en un síndrome más complejo capitalizado por la anemia.

Definición de déficit de hierro

El déficit de hierro 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^{3,5,23}. El déficit absoluto de hierro ocurre al estar depletados 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 Prusia²³. 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 $30 \mu\text{g/L}$, teniendo en cuenta que la ferritina es una proteína positiva de fase aguda y sus valores aumentan en situaciones de inflamación crónica estable, a pesar de estar depletados los depósitos de hierro en la médula ósea²³.

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 esta un reflejo del hierro circulante disponible²³.

No obstante, como bien lo establecen Fitzsimons y Doughty²³ en su interesante publicación, “no hay un procedimiento perfecto para el diagnóstico del déficit

de hierro”. 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 $<100 \mu\text{g/L}$ o un valor normal de ferritina (100 a $300 \mu\text{g/L}$) 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 el síndrome.

Tratamiento del déficit de hierro en la IC

A pesar de haber trabajos que muestran beneficio del tratamiento de la anemia para los pacientes con IC, en especial el uso del hierro parenteral, tanto las guías europeas como americanas vigentes^{16,17} no consideran relevante su tratamiento, ya que las opciones terapéuticas (hierro parenteral y EPO) no tienen el respaldo de estudios controlados con puntos finales clínicos fuertes. Sin embargo, el *American College of Physicians*, en las recomendaciones para el tratamiento de la anemia de la IC, publicado en 2013²⁴, aunque desaconseja el uso de transfusiones y de agentes estimuladores de la eritropoyesis, sí asoma la posibilidad de usar hierro parenteral.

Por lo tanto, la indicación de tratar la anemia en la IC es aún controversial. Aunque algunas experiencias muestran un efecto beneficioso del uso del hierro parenteral en la calidad de vida, por la mejoría al ejercicio y visto que la anemia es una condición que modifica negativamente el pronóstico de la IC, debería ser tratada utilizando los recursos disponibles, sin atentar contra la estabilidad del paciente, razonado de forma individualizada el momento y forma de tratar¹⁶.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), que comprenden las eritropoyetinas naturales y las sintéticas, desde la primera a la tercera generación, se consolidaron como un tratamiento efectivo en la anemia de la ERC y cáncer, aunque han surgido ciertas preocupaciones en cuanto a su seguridad, particularmente cuando se titulan a niveles elevados de hemoglobina^{25,26}. No obstante, el beneficio de estos fármacos sobre la calidad de vida está bien documentado en los pacientes con enfermedades cróni-

cas. En el caso de la IC, los AEE han sido evaluados en varios, pero pequeños, estudios controlados, utilizando una variedad de formulaciones y dosis con un beneficio global sobre la hospitalización; y en dos metaanálisis^{27,28}, publicados en 2010, se demostraba que los pacientes tratados con AEE presentaban un incremento significativo en la calidad de vida, tolerancia al ejercicio y descenso en la clase de la NYHA, junto con un menor riesgo de hospitalización por IC, sin incremento en la mortalidad o eventos adversos, en comparación con el grupo placebo.

Sin embargo, dos estudios controlados^{29,30}, uno con poco más de 300 pacientes, y el otro con 2728 y 28 meses de seguimiento, no resultaron en diferencia significativa alguna entre el tratamiento con darbapoyetina alfa (eritropoyetina sintética de segunda generación) o placebo, además de la demostración del aumento de riesgo a sufrir eventos cerebrovasculares en este grupo de pacientes³¹. Con ellos se cierra el capítulo de la posible utilidad terapéutica de los AEE en IC.

Administración de hierro en los pacientes con IC

En la mayoría de los casos, la suplementación con hierro oral ha sido la primera elección en el tratamiento de la deficiencia de hierro, debido a su efectividad y bajo costo. Desafortunadamente, existen muchas condiciones crónicas donde la administración oral es menos que ideal, debido, ante todo, a los eventos adversos gastrointestinales y al largo tiempo requerido para alcanzar los valores ideales de hemoglobina y saturar los depósitos de hierro del organismo³².

El primer producto de hierro para uso endovenoso (EV) fue el dextrano de alto peso molecular, que gozó de poca aceptación, debido al elevado riesgo de reacciones anafilácticas. A comienzos de este siglo, aparecieron dos nuevas preparaciones para ser administradas por esta vía: el gluconato y el sacarato ferroso, como alternativas más seguras al hierro dextrano. En la última década, se han desarrollado y puesto en el mercado otras formulaciones (carboximaltosado, isomaltosado y ferumoxitol) con un mejor perfil de seguridad que los compuestos intrave-

nosos tradicionales y más promisorios, en relación a una saturación rápida de los depósitos de hierro (15 a 60 minutos/infusión), ya que pueden ser administrados a dosis más elevadas (desde 500 mg a más de 1000 mg/infusión)^{32,33}.

Inicialmente, el suministro de hierro por vía EV fue evaluado en varios ensayos exploratorios, con reducido número de pacientes y corto seguimiento^{34,35}. 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, como se resume a continuación³⁶⁻⁴⁰:

- En el estudio de Toblli y colaboradores³⁶, prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado por placebo, se analizó el efecto de hierro sacarato (cinco dosis de 200 mg/semana), en comparación a la administración de solución salina isotónica como placebo en 40 pacientes con IC ($FE \leq 35\%$), anemia, deficiencia de hierro (ferritina sérica < 100 mg/L y/o saturación de transferrina $< 20\%$) e insuficiencia renal leve. El seguimiento se cumplió por seis meses. En comparación con el brazo placebo, la administración de hierro EV incrementó, significativamente, la hemoglobina y los parámetros relacionados a la determinación de hierro. Más aún, el NT-proBNP y la proteína C reactiva disminuyeron significativamente ($p < 0,01$ para ambas variables). En el grupo tratado con hierro ocurrió una mejoría significativa en la clase funcional de la NYHA, en el score Minnesota de vivir con IC (MLHF) y en la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos ($p < 0,01$ para todos).
- En el estudio Ferric Iron Sucrose in Heart Failure (FERRIC-HF)³⁷, aleatorio, controlado y con puntos finales ciegos, se incluyeron 35 pacientes con IC (clase II-III de la NYHA) con deficiencia de hierro y fueron asignados, al azar, a recibir, por 16 semanas, hierro sacarato EV (200 mg/semana

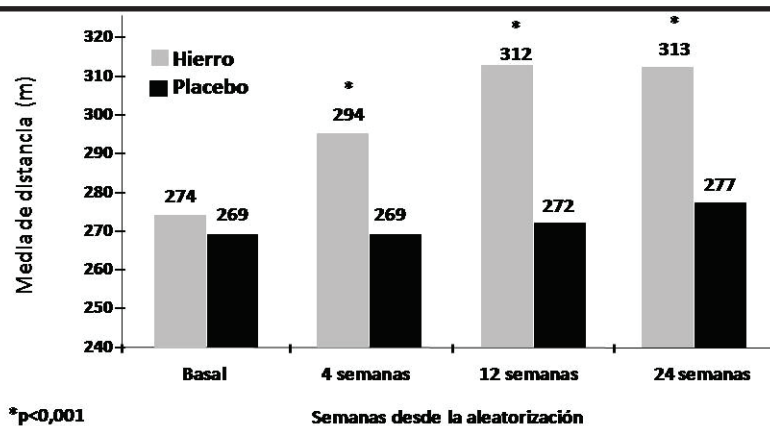
por 3 semanas, seguido por 200 mg a la semanas 4, 8, 12 y 16) o placebo en una relación 2:1. En comparación con el grupo placebo, no se obtuvo incremento significativo en el Pico Absoluto de la Captación de Oxígeno (pVO₂) (IC 95% 12 a 205 mL/min; p=0,08) en el grupo tratado con hierro EV. Sin embargo, al ajustar el pVO₂ por el peso corporal, se incrementó, significativamente, en el grupo que recibió hierro (IC 95% 0,5 a 4 mL/kg/min; p=0,01).

- El estudio *Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF)*³⁸, multicéntrico, prospectivo, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo, fue diseñado para comparar la administración EV de Carboximaltosado Férrico (CMF) en pacientes con IC y deficiencia de hierro, con o sin anemia. Se admitieron 459 pacientes y se distribuyeron en relación 2:1, resultando en 304 que recibieron CMF a la dosis de 200 mg semanal, hasta repleción de los depósitos de hierro y 155 tratados con placebo. La administración de hierro EV, en comparación al tratamiento con placebo, incrementó significativamente la ferritina sérica y los niveles de hemoglobina en la semana 24 (p<0,001). Para el punto final primario en la semana 24, el 50% de

los participantes en el brazo con hierro EV reportaron mejoría en la escala de Evaluación Global del Paciente, en comparación al 28% en el grupo placebo (*odds ratio*; 2,51; IC 95%, 1,75 a 3,61; P<0,001). Igualmente, 47% de los pacientes que recibieron hierro mostraron mejoría en la clase funcional de la NYHA, en comparación al 30% en el grupo placebo (*odds ratio* 2,40, IC 95% 1,55 a 3,71; P< 0,001). En cuanto a los puntos finales secundarios, la distancia caminada a los 6 minutos (figura 3) y la puntuación en la escala KCCQ (por *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), a la semana 24 mostraron una mejoría significativa en respuesta al tratamiento: media del efecto en la prueba de la caminata 35±8 m y en +7 puntos en la escala KCCQ (p<0,001 para ambas variables). En un subgrupo predefinido, la magnitud del tratamiento no fue diferente en sujetos con o sin anemia a nivel basal, aun cuando los valores de hemoglobina no cambiaron en el grupo de sujetos no anémicos, en comparación al grupo placebo. La tasa global de eventos adversos fue similar en ambos grupos, pero la frecuencia de la primera hospitalización por eventos cardiovasculares fue más baja en los tratados con hierro, en comparación a los que recibieron pla-

Figura 3

Distancia caminada en el estudio FAIR - HF



Modificado de Anker SD et al. N Engl J Med 2009;361:2436-48.

cebo (hazard ratio, 0,53; IC 95 % 0,25 a 1,09; p=0,08).

En un análisis posterior, destinado a investigar los efectos del hierro EV sobre la función renal y la eficacia y seguridad de esta terapia en pacientes con falla renal³⁹, los resultados mostraron que, en comparación con placebo, el tratamiento con CMF estuvo asociado con un incremento sustancial desde la cuarta semana, y siendo estadísticamente significativo en la semana 24 (p=0,039). Este efecto fue observado en todos los subgrupos predeterminados. El perfil de seguridad y eventos adversos fue similar para ambos grupos de tratamiento.

- En el ensayo CONFIRM HF (*Ferric Carboxymaltose evaluation on perFormance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure*)⁴⁰, bajo un diseño doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron 304 pacientes con IC sintomática y estable en 41 centros de 9 países europeos y niveles de ferritina sérica por debajo de 100 ng/mL o entre 100 y 300 ng/mL, si la saturación de transferrina era menor al 20%.

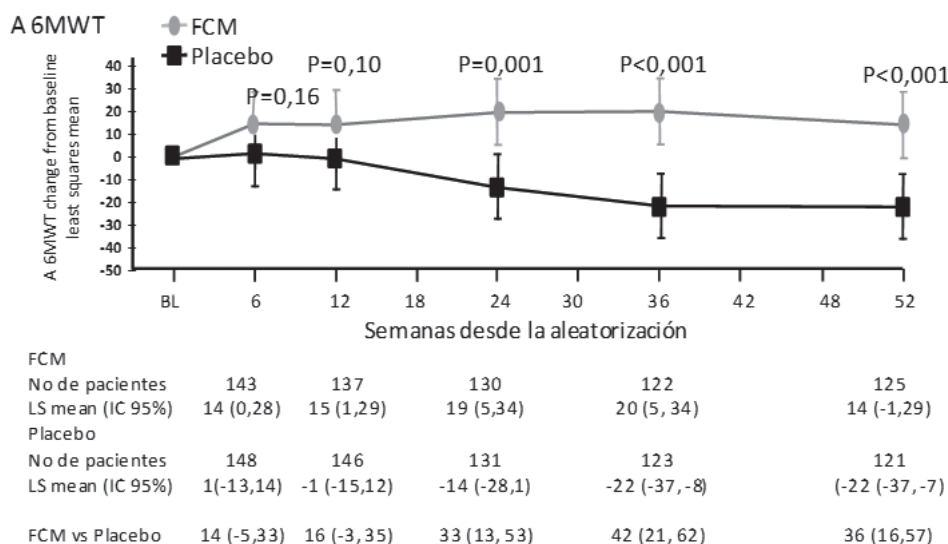
Los pacientes fueron asignados a recibir hierro

EV (n=152), bajo la forma de solución de CMF o placebo (n=152) por 52 semanas. A nivel basal, se requirió la ejecución de una prueba completa de caminata de 6 minutos (PC6M) y el punto final primario fue la mejoría en dicha prueba en la semana 24. Como puntos finales secundarios, se incluyeron los cambios en la clase de la NYHA, evaluación global de paciente (EGP), distancia en la PC6M, calidad de vida, score de fatiga a las semanas 6, 12, 24, 36 y 52, y el efecto del CMF sobre la tasa de hospitalización por empeoramiento de la IC. En los resultados del brazo CMF, la dosis media total fue de 1500 mg de hierro durante el año de estudio (variando entre 500 a 3500 mg). Más del 75% de los pacientes necesitaron un máximo de dos inyecciones de CMF para corregir y mantener los parámetros de hierro sérico.

El tratamiento con CMF prolongó, significativamente, la distancia en la PC6M en la semana 24 (diferencia versus placebo: 33 ± 11 metros, p=0,002), siendo consistente en todos los subgrupos y sostenida hasta la semana 52 (diferencia versus placebo: 36 ± 11 metros, p<0,001), como se muestra en la figura 4.

Figura 4

Estudio CONFIRM - HF. Prueba de la caminata 6 minutos



Modificado de Ponikowski P et al. Eur Heart J 2015;36:657-68

Durante el estudio, se obtuvo una mejoría significativa a partir de la semana 24, en la clase NYHA, EGP, calidad de vida y score de fatiga, en los tratados con CMF. Igualmente, se consiguió una reducción significativa en el riesgo de hospitalizaciones por empeoramiento de la IC (HR 0,39 [IC 95% 0,19–0,82], $p=0,009$), resultados que pueden ser observados en la figura 5. El número de muertes (CMF: 12 y placebo: 14) y la incidencia de eventos adversos fueron comparables entre ambos grupos.

En resumen, la magnitud del efecto del tratamiento con CMF sobre la PC6M es sólida y clínicamente significativa, comparable a la obtenida con la terapia de resincronización cardíaca y la mejoría en la distancia caminada se observó en todos los subgrupos, incluyendo a los participantes con y sin anemia.

Para finalizar, el metaanálisis de Qian y colaboradores⁴¹, que incluyó estudios publicados hasta diciembre de 2014, con un total de 907 pacientes, mostró que la suplementación de hierro redujo significativamente el riesgo de: a) hospitalización por IC, y b) el punto final combinado de hospitalización por IC y muerte, sin incrementar el riesgo de eventos adversos en pacientes con IC sistólica sintomática y deficiencia de hierro.

Otro metaanálisis publicado por Jankowska y colaboradores⁴², con la participación 509 pacientes tratados con hierro EV y 342 controles, mostró que, con la terapia férrica, se obtuvo una reducción de 56% en el riesgo de puntos finales de mortalidad total u hospitalización cardiovascular (OR 0,44; IC95% 0,30 a 0,64; $p < 0,0001$), y el punto final de muerte cardiovascular combinada con hospitalización por agravamiento de la IC (OR 0,39; IC 95% 0,24 a 0,63; $p = 0,0001$), además de la mejoría en la clase funcional NYHA, distancia caminada y calidad de vida.

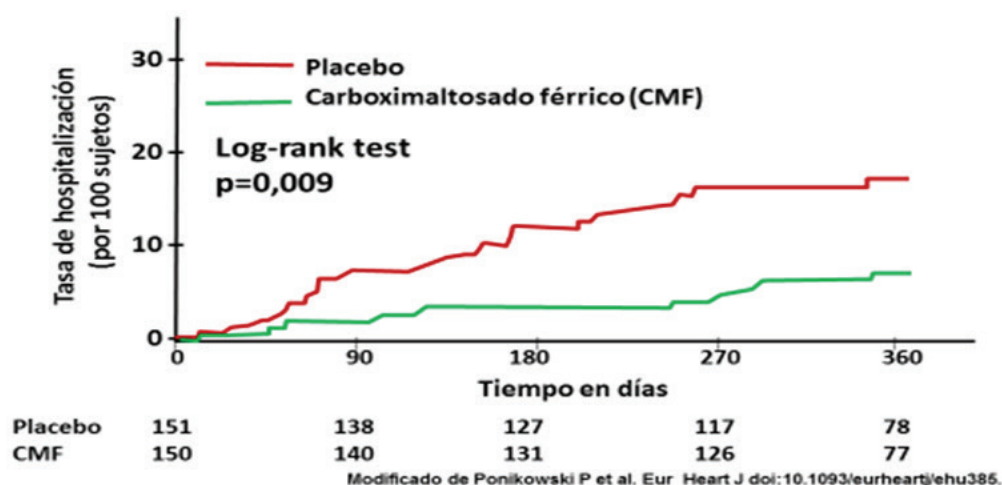
La corrección del déficit de hierro como objetivo en el paciente con IC

Tomados en conjunto, estos resultados de los estudios clínicos, independientemente, 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 deficiencia de hierro. En la mayoría de estos ensayos, la mejoría de los síntomas con la terapia está acompañada de un incremento en las cifras de hemoglobina.

Se presume que el mecanismo responsable del beneficio clínico de la reposición parenteral de hierro

Figura 5

Estudio CONFIRM - HF. Tiempo a la primera hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca



es el incremento en el suministro de oxígeno a los tejidos asociado al aumento de la hemoglobina⁴³. Sin embargo, los hallazgos informados en el subgrupo de pacientes no anémicos del estudio FAIR-HF sugieren que otras rutas pueden estar implicadas, ya que este grupo de pacientes mostró una mejoría significativa en la capacidad funcional, sin cambios sustanciales en la concentración de hemoglobina en respuesta a la terapia EV con hierro⁴⁴.

En la IC, la disminución de la reserva del gasto cardíaco, el deterioro de la regulación del flujo al músculo esquelético, y las anomalías en la masa muscular y su metabolismo, parecen ser factores capitales en la fisiopatología de la intolerancia a la actividad física²³. Muchas de las principales proteínas responsables del transporte y transferencia de oxígeno (hemoglobina, mioglobina, guanilil ciclasa) y su utilización en el músculo esquelético (citocromos y enzimas con sulfuro de hierro involucradas en el transporte de oxígeno en la mitocondria) requieren de hierro como un componente esencial para la actividad enzimática normal^{3,45}.

Los efectos de la deficiencia de hierro sobre el metabolismo del músculo esquelético y el rendimiento con el ejercicio han sido investigados exhaustivamente⁴⁶. En ratas alimentadas con dieta baja en hierro, la deficiencia se desarrolló a las pocas semanas y estuvo asociada con reducciones proporcionales en la hemoglobina y en los citocromos del músculo esquelético que contenían hierro. En los modelos animales de déficit de hierro, la transfusión de intercambio permitió a los investigadores evaluar los efectos independientes de la falla de hierro mientras se mantenía, experimentalmente, el control de la cifra de hemoglobina. En dichos estudios, el rendimiento en función del ejercicio aumentó en proporción directa al aumento en la concentración de hemoglobina en las ratas con buen nivel de hierro, pero no en aquellas con deficiencia. Un patrón comparable de respuesta fue observado en perfusión de extremidades aisladas que permitían un control preciso del suministro de oxígeno al músculo esquelético. Estos hallazgos sugieren que los cambios dependientes del hierro en la utilización del sustrato en el músculo reducen la resistencia del rendimiento independiente de los niveles de hemoglobina.

Los datos en humanos sobre la relación de depósitos de hierro y capacidad aeróbica son más complejos de interpretar, ya que la disminución de las cifras de hemoglobina confunde la expresión de los efectos directos del déficit de hierro en el músculo esquelético. No obstante, estudios clínicos controlados pequeños han mostrado que la deficiencia de hierro, más que la concentración de hemoglobina, está asociada con deterioro de la resistencia física en el ejercicio a niveles submáximos en sujetos con IC⁴⁷. Más aún, en un estudio europeo de cohorte con 1278 pacientes con IC, la influencia combinada de la deficiencia de hierro y la anemia fue explorada por diferentes modelos multivariantes de regresión, demostrando el impacto negativo del déficit de hierro sobre la calidad de vida, independiente de la presencia de anemia⁴⁸.

Tomados en conjunto estos resultados –con los obtenidos en animales–, respaldan la hipótesis de que la mejoría en la capacidad funcional, después de la suplementación de hierro por vía EV en pacientes no anémicos con IC, puede ser, parcialmente, atribuible al incremento en la capacidad oxidativa asociada con la repleción de hierro de los depósitos que contienen enzimas oxidativas.

Comentarios y conclusiones

Aunque las pautas europeas actuales sobre el manejo de la IC reconocen que la deficiencia de hierro es una comorbilidad común y clínicamente relevante, las recomendaciones para su tratamiento son débiles, debido a la carencia de evidencia. Por otro lado, la terapia con hierro EV no se incluye dentro de las pautas estándar de manejo de la IC, pues la mejoría en la PC6M es insuficiente para establecer una recomendación clase I para todos los pacientes con IC y, adicionalmente, no están comprobados los potenciales beneficios sobre la morbilidad y mortalidad. Si bien la mejora consistente en los resultados de la PC6M y en la clase funcional y la reducción del riesgo de hospitalización por agravamiento de la IC son variables importantes, representan pruebas indirectas del efecto del hierro, pero carentes de información sobre la función cardíaca.

En consecuencia, a pesar de que los datos de los estudios resulten promisorios, se requiere de un experimento clínico controlado (RCT por *randomized controlled trial*), con mayor número de participantes y duración de la observación, especialmente centrado en las preparaciones de hierro con sus dosis, diferentes niveles de hemoglobina y de función cardíaca (fracción de eyección, principalmente), para establecer la IC como una indicación del tratamiento parenteral con hierro.

Sin embargo, sobre las bases de los estudios aquí revisados, la terapia EV con hierro debe ser tenida 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^{49,50}.

La administración de hierro por vía oral en los pacientes con IC no está recomendada por las siguientes razones^{51,52}:

- Carencia de estudios controlados que avalen su eficacia.
- Efectos gastrointestinales adversos frecuentes.
- Largo tiempo de administración para percibir incremento en la hemoglobina.

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 tratamiento⁵³.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol*. 2003;60 Suppl 1:S93–102.
2. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Giordano N, et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:641–50.
3. 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;100(18):1414–20.
4. Sawicki KT, Chang HC, Ardehali H. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001138.
5. 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):816–29.
6. World Health Organization. Report of WHO/UNICEF/UNU consultation on indicators and strategies for iron deficiency and anemia programmes. In WHO/UNICEF/UNU Consultation. Geneva: WHO; 1999.
7. Cioccia AM, Hevia P. Papel de la hepcidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. *Vitae.ucv.ve*. 2014 Jul-Sep;59. Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5008.pdf
8. 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.
9. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, 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;112:1121–7.
10. 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;27:1440–6.

11. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818–27.
12. Adams KF Jr, Piña IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2009;158:965–71.
13. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113:2454–61.
14. 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;39:1780–6.
15. Von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJ, et al. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:656–63.
16. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1787–847.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1495–1539. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.020.
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):882–6.
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;174:268–75.
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. 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):1872–80.
22. 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):575–82.
23. Fitzsimons S, Doughty RN. Iron deficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2015;1:58–64.
24. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, Starkey M, Shekelle P. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 3;159(11):770–9.
25. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents—time for a reevaluation. *N Engl J Med.* 2010 Ene 21;362(3):189–92. doi: 10.1056/NEJMp0912328. Epub 2010 Ene 6.
26. Phrommintikul A, Haas SJ, Elisk M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):381–8.
27. Van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi Jr JL, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart.* 2009;95:1309–14.
28. Ngo K, Kotecha D, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, van Veldhuisen DJ, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in chronic heart failure patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Ene 20;(1):CD007613. doi: 10.1002/14651858.CD007613.pub2.
29. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation.* 2008 Ene 29;117(4):526–35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698514. Epub 2008 Ene 14.

30. 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. Epub 2013 Mar 10.
31. Bello NA, Lewis EF, Desai AS, Anand IS, Krum H, McMurray JJ, et al. Increased risk of stroke with darbepoetin alfa in anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1201–7.
32. Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(6):461–9.
33. Auerbach M, Goodnough LT, Shander A. Iron: the new advances in therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27:131–40.
34. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1225–7. Epub 2006 Ago 28.
35. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol*. 2008 Mar-Apr;21(2):236–42.
36. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 23;50(17):1657–65.
37. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, 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 Ene 15;51(2):103–12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
38. 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;361:2436–48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
39. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):329–39.
40. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657–68.
41. 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;32:151–9.
42. 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 Ene 28. doi: 10.1002/ejhf.473.
43. 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):14056–74.
44. 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):1267–76.
45. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2016 Ene 21. doi: 10.1002/ejhf.467.
46. Haas JD, Brownlie T IV. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):676S–88S.
47. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, González G, Meroño O, et al. Estado del hierro en la insuficiencia cardiaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(3):247–55.

48. 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(2):268–75.
49. Rocca HP, Crijns HJ. Iron i.v. in heart failure: ready for implementation? *Eur Heart J.* 2015;36(11):645–7.
50. Ebner N, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure: a practical guide. *Nutrients.* 2013;5(9):3730–9.
51. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):248–62.
52. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387:907–16.
53. 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):91–2.