

COMENTARIO EDITORIAL

Déficit de hierro en insuficiencia cardíaca – controversias y retos para la implementación de la evidencia en práctica clínica

Cristina Enjuanes, MD PhD, Miguel Cainzos-Achirica, MD MPH, Josep Comín-Colet, MD PhD

El manejo adecuado de las comorbilidades se ha convertido en uno de los elementos centrales en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) (1,2). En este sentido, el déficit de hierro (DH) ocupa en la actualidad un lugar destacado en el espectro de dichas comorbilidades, dada su elevada prevalencia, (3) así como su impacto en calidad de vida, capacidad de esfuerzo, y pronóstico de estos pacientes (4–7). Esta evidencia se ha traducido, recientemente, en la recomendación de la corrección del déficit de hierro (8,9) en subgrupos de pacientes con ICC por parte de las guías de práctica clínica internacionales (2,10).

En este contexto, Rocha y colaboradores presentan recientemente en JACC (11) una completa y rigurosa revisión sobre el tema, con especial atención a algunos de los principales “*evidence gaps*” que todavía prevalecen en este terreno. Sin embargo, todavía es mucho lo que nos queda por aprender sobre la fisiopatología, el diagnóstico, y el tratamiento óptimo del DH en pacientes con ICC.

Caben destacar, en primer lugar, las incógnitas en relación con el diagnóstico del DH, específicamente en pacientes con ICC. La propuesta realizada por los autores sigue las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica (2,10), en las que el diagnóstico de ferropenia se basa en los criterios utilizados en los principales ensayos clínicos (ferritina <100 µg/L, ó ferritina 100–300 µg/L con valores de saturación de transferrina [TSAT] < 20%). A pesar de tratarse de una definición ampliamente utilizada, es importante recordar que ésta no ha sido validada en pacientes con ICC, en los que existe un estado pro-inflamatorio subclínico (12) que podría alterar dichos valores, particularmente los de ferritina. Un estudio reciente (13) evaluó la fiabilidad de dicha definición utilizando los niveles de hierro en médula ósea como *gold standard*. Se realizó un aspirado de médula

ósea a 42 pacientes con ICC y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) deprimida en los que se realizaba esternotomía previa a cirugía de revascularización coronaria. La sensibilidad de la definición actual de DH fue del 82%, y la especificidad del 72%. Por el contrario, el DH definido como TSAT ≤19.8% o como sideremia ≤ 13 µmol/L (es decir, sin considerar los niveles de ferritina) mostraron sensibilidades del 94% (ambas) y especificidades del 84% y 88%, respectivamente (13). Aunque estos resultados son prometedores, son necesarios estudios de validación externa y en poblaciones más grandes de pacientes antes de poder proponer cambios en los paradigmas diagnósticos actuales.

Otros estudios han ahondado en el papel controvertido de los niveles de ferritina en el diagnóstico del DH en pacientes con ICC (14), algo que queda plasmado en el documento de consenso español sobre DH (15). Específicamente, en dicho consenso se incorpora el receptor soluble de la transferrina al algoritmo diagnóstico cuando los valores de ferritina están anormalmente altos (300–800 µg/L). El consenso incorpora además recomendaciones específicas sobre el momento en el que realizar dicha evaluación de forma sistemática, que se recomienda sea: a) una vez al año; b) si hay progresión clínica de la ICC, aumento de péptidos natriuréticos, o disminución de la fracción de eyección; o c) en presencia de anemia (15).

En segundo lugar, otro aspecto a destacar de la revisión de Rocha y colaboradores (11) es la presentación de un algoritmo para la corrección del DH, que se basa en el protocolo de corrección de ferropenia utilizado en el estudio CONFIRM-HF (9). Sin embargo, aunque los autores proponen alargar la fase de “mantenimiento” hasta 36 semanas, es importante destacar que en la población del CONFIRM-HF hasta un 75% de los pacientes incluidos no requirieron más de dos infusiones de hierro endovenoso (9) para corregir el DH y mantener unos niveles

adecuados de hierro. Se necesita más investigación para identificar mejor qué pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento y seguimiento más prolongados.

En tercer lugar, y quizás el aspecto más novedoso de la revisión es la discusión que realizan los autores sobre el ámbito más adecuado en el que realizar la reposición de hierro en aquellos pacientes en los que está indicado. Una de las alternativas evaluadas es la fase de hospitalización durante una descompensación aguda, con especial atención a las limitaciones asociadas: escasez de la evidencia disponible, conocimiento limitado sobre la validez de la definición de DH específicamente en pacientes con ICC ingresados por una descompensación aguda, y la controversia sobre el tratamiento con hierro en presencia de infección aguda, que en muchas ocasiones actúa como factor desencadenante del empeoramiento clínico.

Alternativamente, los autores destacan la oportunidad que representa la fase vulnerable de transición precoz post-alta (30 – 90 días tras el alta hospitalaria) como una opción potencialmente óptima para realizar el tratamiento del DH. Esta opción, articulada en torno al hospital de día y en el seno de un programa crónico y multidisciplinar de manejo de la ICC es la que ha propugnado nuestro grupo desde hace más de una década (16,17) y encaja, en nuestra opinión, a la perfección como un elemento más de la optimización terapéutica en el complejo engranaje en el tratamiento de la ICC, al presentar las ventajas de la corrección del DH en términos de

control de síntomas y mejoría pronóstica, y evitar al mismo tiempo algunas de las potenciales limitaciones derivadas de hacer dicha corrección durante el ingreso.

En conclusión, las comorbilidades asociadas suponen un elemento central en la calidad de vida y pronóstico de los pacientes con ICC. Específicamente, por su importante prevalencia y sus implicaciones, la adecuada identificación y tratamiento del DH debe ocupar un papel clave en el manejo multidisciplinar de la ICC. Aunque como señalan Rocha y colaboradores todavía son muchos los gaps en la evidencia y son necesarios esfuerzos de investigación adicionales, los avances alcanzados en los últimos años son también muy importantes, y su implementación en práctica clínica debe ser una prioridad para clínicos y gestores. En ese sentido, las unidades especializadas y los programas crónicos y transicionales de atención a los pacientes con ICC (16,17) ofrecen la oportunidad tanto de incorporar las recomendaciones de las sociedades científicas al manejo multidisciplinar de estos pacientes, así como de realizar investigación clínica de calidad que permita refinar los algoritmos de diagnóstico y manejo del DH en ICC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Josep Comin-Colet, MD PhD. Hospital Universitari de Bellvitge, Servei de Cardiologia, Planta 4^a. Feixa Llarga s/n, 08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Correo electrónico: jcomin@bellvitgehospital.cat; Teléfono: +34932607078

BIBLIOGRAFÍA

- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575-582.e3.
- Jankowska EA, Rosentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1872-80.
- Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, Moliner-Borja P, Verdú JM, Farré N, Comin-Colet J. Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):247-55.
- Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, Valero E, García-Blas S, Cardells I, Bodí V, Chorro FJ, Sanchis J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):798-802.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, Ribas N, Ruiz S, Gómez M, Verdú JM, Bruguera J. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1164-72.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.

11. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcao LF. The burden of iron deficiency in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(7), 782-793.

12. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90(4):464-70.

13. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, Swinkels DW, van Pelt J, Mulder AB, Bulstra SK, Vellenga E, Mariani MA, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart

Failure Patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2): e004519.

14. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Farre N, Rozentryt P, Enjuanes C, Polonski L, Meroño O, Voors AA, Ponikowski P, Van der Meer P, Comin-Colet J. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage vs impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017, 243:360-366.

15. Manito N, Cerqueiro JM, Comin-Colet J, García-Pinilla JM, Gonzalez-Franco A, Grau-Amorós J, Pereira JR, Manzano L. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el

diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardiaca. *Rev Clin Esp*. 2017. 217 (1):35-45.

16. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(7):1133-44.

17. Comin-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transitions of Care Between Acute and Chronic Heart Failure: Critical Steps in the Design of a Multidisciplinary Care Model for the Prevention of Rehospitalization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(10): 951-961.