

PRESENTE Y FUTURO

TEMA DE REVISIÓN DE LA SEMANA

La carga de la ferropenia en la insuficiencia cardíaca

Abordaje terapéutico

Bruno M.L. Rocha, MD,^a Gonçalo J.L. Cunha, MD,^a Luiz F. Menezes Falcão, MD, PhD^{b,c}



RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) destaca por la carga que supone en cuanto a la limitación de la capacidad de ejercicio a causa de los síntomas y la necesidad de hospitalizaciones repetidas. A pesar de los avances sustanciales que se han producido por lo que respecta a los fármacos modificadores de la enfermedad en la IC con fracción de eyección reducida, otras estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida son de inestimable valor. En la actualidad, la ferropenia (FP) se identifica de manera manifiesta en más del 30% a 50% de los pacientes con IC crónica estable, y su presencia agrava el pronóstico. Los mecanismos fisiopatológicos establecidos para la IC progresiva pueden estar entrelazados con la escasez creciente de hierro en el miocardio, de tal manera que una cosa genera la otra. Es de la máxima importancia el hecho de que la FP constituya una nueva diana para el alivio de los síntomas en pacientes cuidadosamente seleccionados. A este respecto, el hierro intravenoso puede ser una intervención segura y eficaz, que podría reducir las hospitalizaciones por IC. En este artículo analizamos la evidencia y las lagunas existentes en el conocimiento respecto a la terapia con hierro en la IC, y proponemos un algoritmo práctico, exhaustivo y de orientación clínica para la reposición adecuada y oportuna del hierro en diferentes escenarios clínicos. Por último, analizamos la toma de decisiones necesaria antes de la intervención y los inconvenientes que plantea esta estrategia. (J Am Coll Cardiol 2018;71:782-93) © 2018 American College of Cardiology Foundation.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome discapacitante crónico con una prevalencia del 1% al 2% en el conjunto de la población y de $\geq 10\%$ en las personas de edad ≥ 65 años, y se está identificando con una frecuencia creciente en pacientes de menor edad (1,2). La agudización de una IC crónica es la principal causa de hospitalizaciones recurrentes y de reingresos tempranos, y explica su morbilidad notablemente alta y sus costos. Los pacientes tienen una menor calidad de vida, y su supervivencia se ve gravemente comprometida (3,4).

Dada la carga que supone la IC, la investigación contemporánea se ha centrado también en las intervenciones que tienen repercusiones en la calidad de vida (5,6). A este respecto, cada vez se reconoce de manera más generalizada el

papel que desempeñan las anomalías del hierro. Así pues, nuestro objetivo fue analizar la definición, la epidemiología, la fisiopatología y el pronóstico de la ferropenia (FP); analizar los principales ensayos que se han realizado sobre el tratamiento con hierro oral o intravenoso (i.v.) en la IC y las lagunas existentes en la evidencia; y proponer un algoritmo para una selección cuidadosa y oportuna de los candidatos a una reposición de hierro i.v.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

DEFINICIÓN DE LA FP EN LA IC. En la población adulta general la Organización Mundial de la Salud define la FP como una concentración de ferritina en plasma $< 15 \mu\text{g/l}$.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aHospital Amadora-Sintra, Lisboa, Portugal; ^bDepartment of Internal Medicine, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisboa, Portugal; y ^cFaculty of Medicine, University of Lisbon, Lisboa, Portugal. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 22 de octubre de 2017; original revisado recibido el 18 de diciembre de 2017, aceptado el 19 de diciembre de 2017.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ICA**, insuficiencia cardíaca aguda**FCM**, carboximaltosa férrica**ICFER**, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida**FP**, ferropenia**FEVI**, fracción de eyección de ventrículo izquierdo**FPM**, ferropenia miocárdica**VO_{2m}**, consumo máximo de oxígeno**sTfR**, receptor de transferrina soluble**TSAT**, saturación de transferrina

Sin embargo, se recomienda un umbral de ferritina (un reactivo de fase aguda) más alto en los trastornos inflamatorios crónicos (7,8). En consecuencia, en la IC crónica, la FP absoluta se define como un valor de ferritina < 100 µg/l y la FP funcional se define como un nivel de ferritina de entre 100 y 300 µg/l cuando la saturación de transferrina (TSAT) es < 20% (5,6). Estas definiciones se basan en estudios realizados en pacientes con enfermedad renal crónica (7,8), en los que los valores de corte son ya controvertidos (9). En relación con esto, un estudio de Nanas *et al.* (10) en pacientes hospitalizados por una IC avanzada y descompensada y FP (definida por la ausencia de hierro en una

biopsia de médula ósea) mostró un valor medio de ferritina en plasma de 75,3 ± 59,1 µg/l (10), lo cual concuerda con el valor de corte más alto para definir la FP absoluta.

La definición de la FP en la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) plantea un reto aún mayor. Un pequeño estudio observacional apuntó la existencia de una variación significativa en la media de ferritina y de TSAT en la descompensación aguda de la IC; esto condujo a una sorprendente disminución aparente de la prevalencia de la FP en un seguimiento a los 30 días, que mostró una correlación débil con el estado inflamatorio (11). Cabe plantear la hipótesis de que las variaciones del volumen plasmático y otros factores desconocidos que regulan la ferritina sérica, aparte de la inflamación, hagan que no sea apropiado definir la FP en la descompensación aguda de la IC.

Es posible que otros marcadores plasmáticos indirectos sean más exactos para definir la FP. Concretamente, el receptor de transferrina soluble en suero (sTfR) podría estar correlacionado con la FP miocárdica en el corazón en insuficiencia (12) y este parámetro tiene valor pronóstico en la IC crónica (13). De igual modo, el sTfR (≥ 1,59 ng/ml) y/o la hepcidina (< 14,5 ng/ml) podrían ser más apropiados para poner de manifiesto la presencia de una FP significativa en contextos agudos (14). Serán necesarios nuevos estudios al respecto, ya que índices independientes del volumen o corregidos respecto al volumen plasmático podrían ser ideales para revelar la presencia de una FP real.

En el resto de esta revisión, la FP y la IC se definirán según lo indicado en las guías (5,6) y la anemia según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud, salvo que se especifique lo contrario.

EPIDEMIOLOGÍA. La FP es enormemente frecuente en la IC crónica estable (30% a 50%) (15–17), y en la mayoría de los casos es absoluta (**figura 1 y 2**). Continúa siendo prevalente (> 30%) en los pacientes que no presentan anemia ni anomalías de los índices hematológicos (17), lo cual subraya su presencia generalizada y creciente in-

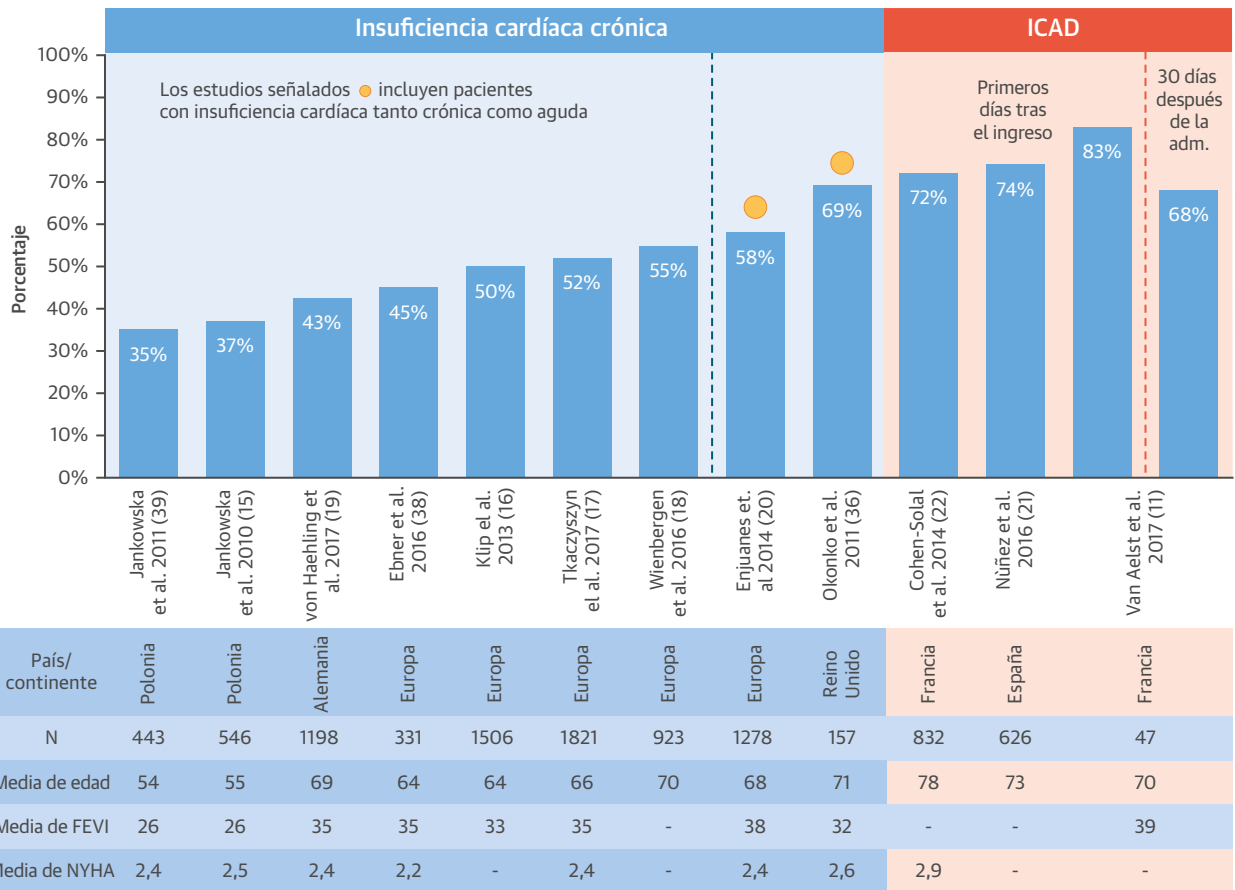
cluso en una población con IC de bajo riesgo (15). La FP en la IC crónica se observa con más frecuencia en las mujeres (15,16,18) y en los pacientes con una IC avanzada (indicada por unos niveles más altos de péptidos natriuréticos [15,16,19,20] y/o la clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] [15,16,18–20]), una mayor inflamación (indicada por la proteína C reactiva de alta sensibilidad [15]) y/o la anemia (16,18,20). Es de destacar que los estudios realizados han respaldado la existencia de una mayor prevalencia en la ICA (50% a 80%) (10,11,21,22), en la que la mayor parte de las veces es sorprendentemente absoluta (21,22).

FISIOPATOLOGÍA. Ferropenia miocárdica. El hierro desempeña un papel importante más allá del de transporte y almacenamiento del oxígeno (**ilustración central**), puesto que es fundamental también para la actividad normal de enzimas clave del ciclo del ácido cítrico y las enzimas eliminadoras de especies moleculares de oxígeno reactivas (ROS) (23,24). De hecho, un estudio (n = 129) realizado con muestras del ventrículo izquierdo de corazones humanos puso de relieve que el contenido de hierro del miocardio era inferior en la IC en comparación con los individuos de control (p < 0,001). En el primer caso había una reducción de la actividad de todas las enzimas mitocondriales examinadas (p < 0,001). Además, los pacientes con IC y ferropenia miocárdica (FPM), en comparación con los que tenían una IC pero sin FPM, mostraban una reducción de la actividad de las enzimas del ciclo del ácido cítrico aconitasa y citrato sintasa (de un 26% y 15%; en ambos casos con un valor de p < 0,05), así como una reducción de la expresión de las enzimas eliminadoras de ROS catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa (de un 23%, 21% y 20%, respectivamente; p < 0,05 en todos los casos). Tiene interés señalar que la FPM no mostró una asociación con la inflamación (25).

Cabe plantear la hipótesis de que la menor actividad del ciclo del ácido cítrico cause un deterioro de las características bioenergéticas normales en los miocardiocitos, de manera similar al fenómeno observado en los miocitos del músculo esquelético durante el ejercicio en la IC (26). La bioenergética anormal podría conducir a un deterioro de la capacidad máxima de ejercicio, por ejemplo, a causa de la limitación de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (incapacidad de aumentar el gasto cardíaco con el ejercicio), como se observa en la FP en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) (27). Por lo que respecta a la disminución de las enzimas eliminadoras de ROS en la FPM, el estrés oxidativo local podría intensificarse con el consiguiente daño del miocardio (28).

La FPM puede ser paralela al deterioro de la captación de hierro por parte de los tejidos periféricos. En un pequeño estudio realizado en la IC sistólica avanzada (frac-

FIGURA 1 Prevalencia de la FP en la IC



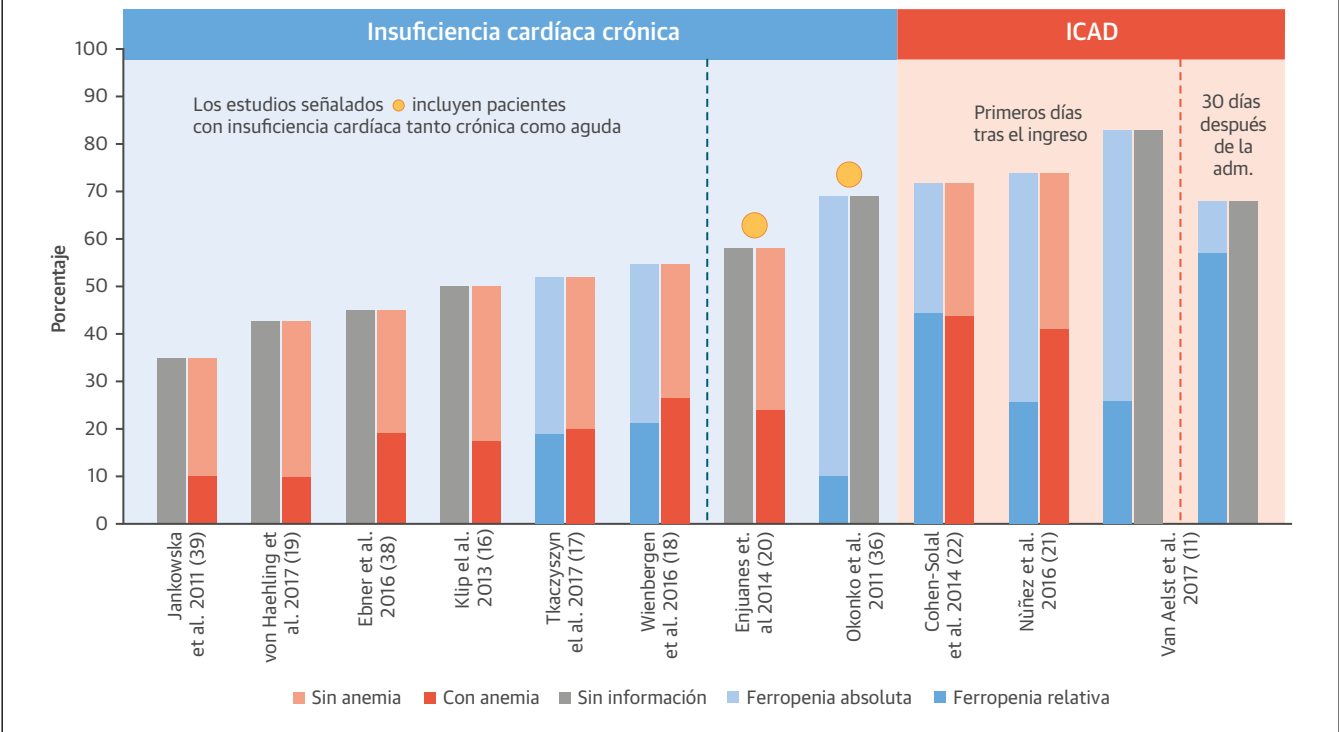
Debe señalarse que las variaciones del volumen durante la fase aguda podrían diluir la ferritina, haciendo que los criterios tradicionales para definir la ferropenia (FP) en la ICAD pudieran no ser apropiados. ICAD = insuficiencia cardíaca aguda descompensada; IC = insuficiencia cardíaca; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA = New York Heart Association.

ción de eyección de ventrículo izquierdo [FEVI] < 35%) se ha observado que el contenido de hierro del miocardio y la expresión del receptor de transferrina (TfR)-1 están reducidos de manera significativa en el corazón en insuficiencia. Además, en miocardiocitos ventriculares de rata aislados, se observó una regulación negativa de la expresión del TfR-1 tras la exposición *in vitro* a las catecolaminas (agonistas beta) y a la aldosterona (29); esto puede constituir el vínculo fundamental entre la fisiopatología actualmente conocida de la IC, con hiperactividad de los nervios simpáticos (30) y de los sistemas renina-angiotensina (31) y la FPM.

El contenido de hierro del miocardio puede medirse con la cardiorensonancia magnética (CRM) T₂^{*}, que ha sido validada en estados de sobrecarga de hierro (32). En la actualidad está emergiendo el potencial de las exploraciones de imagen para detectar la FPM. A este respecto, un estudio (n = 198) realizado en la IC sintomática ha de-

mostrado que un menor contenido de hierro del miocardio (medido con la CRM T₂^{*}) predijo la IC no isquémica (en especial cuando la FEVI era < 35%; estadístico C: 0,78) y el riesgo de futuros eventos adversos mayores cardiacos (estadístico C: 0,66 (33)). En un pequeño estudio realizado en una población similar (IC no isquémica en 7 de 8 pacientes) se realizó una CRM T₂^{*} antes y después de la administración de 1000 mg de carboximaltosa férrica (FCM). Los autores observaron una reposición significativa del hierro miocárdico (p = 0,012), así como una mejora de la clase funcional de la NYHA y un remodelado inverso en un 50% de los pacientes, y ello se acompañó de un aumento en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT) (34).

En los ensayos que se realizan actualmente en la IC sintomática con FP se está investigando si el hierro i.v. mejora la energética del músculo esquelético: FERRIC-HF-II (*Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle*

FIGURA 2 Estado del hierro y de la anemia en la IC

La mayor parte de los pacientes con FP e IC crónica no presentan anemia. Además, predomina la FP absoluta sobre la FP relativa en la IC crónica. Estas observaciones pueden no apreciarse en la fase aguda con el empleo de los marcadores plasmáticos indirectos tradicionales. Abreviaturas como en la figura 1.

Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency; número EudraCT: 2012-005592-13) y *Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency* (NCT03218384) y su influencia en la expresión génica mitocondrial (NCT01978028) y el contenido de hierro miocárdico (MYOCARDIAL-IRON [Changes in Myocardial Iron Content Following Administration of Intravenous IRon; número EudraCT: 2016-004194-40]).

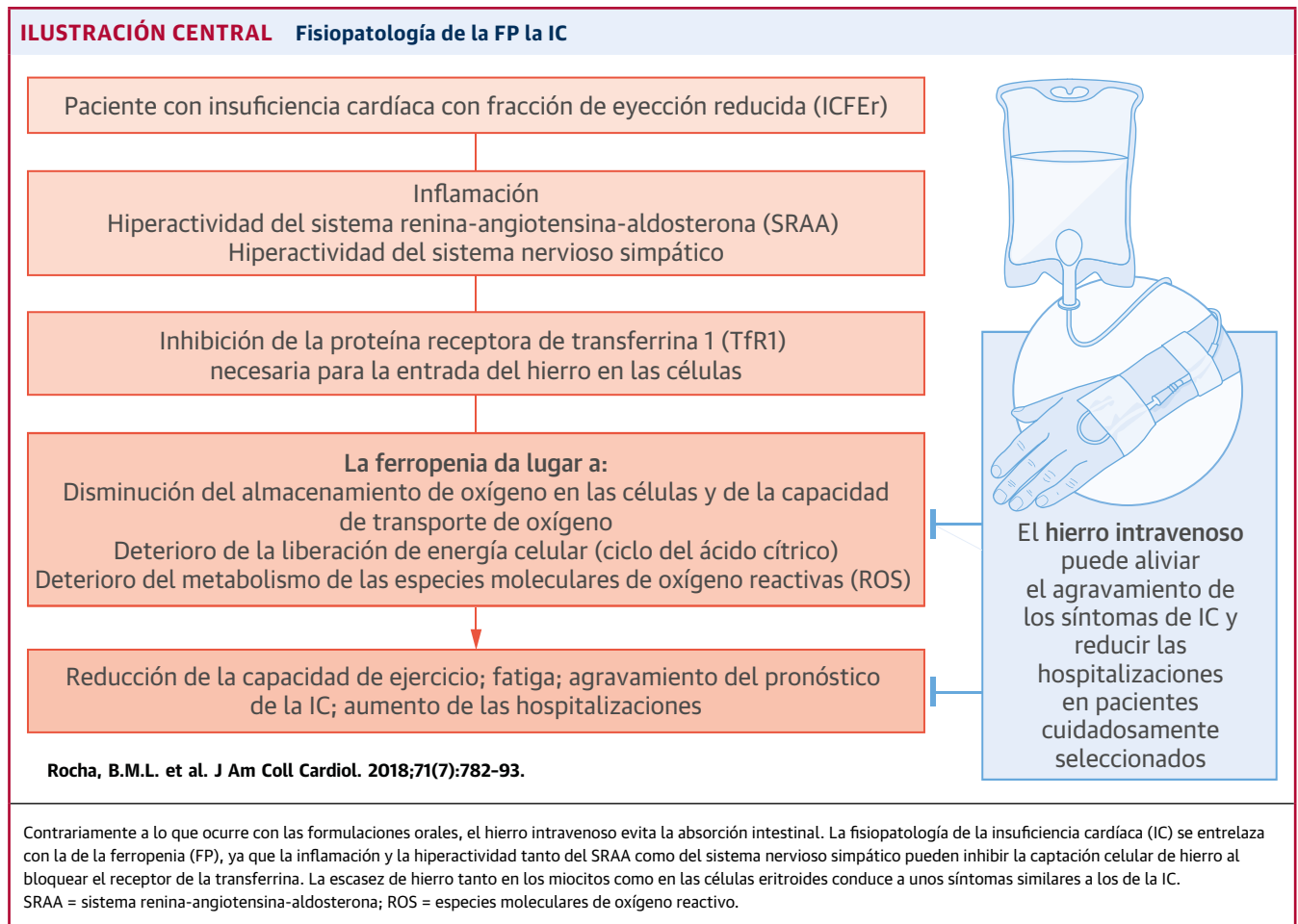
FP EN LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LA IC

La homeostasia del hierro se ve afectada de manera distinta en la IC; ya que ni los niveles de hepcidina ni los de ferritina son paralelos a los de los marcadores inflamatorios. Los pacientes asintomáticos (clase funcional I de la NYHA) con IC tienen unos niveles séricos de ferritina normales o altos en presencia de un estado inflamatorio bajo, pero la hepcidina está elevada de un modo desproporcionado ($p < 0,001$). No se sabe si este aumento temprano de la hepcidina en los pacientes asintomáticos desempeña algún papel en la FP progresiva. A medida que aumenta la gravedad (clase funcional II a IV de la NYHA), aparece la FP (medida con la ferritina, la TSAT y el sTfR) y se exagera la inflamación (medida con la pro-

teína C reactiva de alta sensibilidad y la interleucina-6); sin embargo, paradójicamente, los niveles de hepcidina se reducen de manera significativa ($p < 0,001$ en todos los casos), y ello predice una tasa de mortalidad más elevada (35). Podemos plantear la hipótesis de que la observación de estos niveles bajos de hepcidina es consecuencia de que la FP eclipsa de manera notable los efectos de una inflamación de bajo grado (35,36).

No solo es posible que la IC progresiva cause la FP, sino que esta última parece ser capaz también de inducir una IC. De hecho, en un modelo de la FPM, los ratones *knockout* para el TfR-1 murieron poco después de nacer debido a una miocardiopatía dilatada letal a menos que se les administraran dosis altas de hierro i.v. (37). A este respecto podría formularse una hipótesis atrevida de un círculo vicioso en el que la IC progresiva genere la FPM. De este modo, la FP podría percibirse incluso como una causa secundaria de descompensación de la IC.

PRONÓSTICO. Se ha demostrado que la FP, con independencia de la anemia, está relacionada con un aumento de la mortalidad, la hospitalización y el reingreso temprano (tabla 1). Es de destacar que los pacientes con una FP aislada presentaron un pronóstico peor que el de los pacientes con anemia y sin FP (36). Se observa ya un aumento de



las tasas de mortalidad a los 6 meses de seguimiento (16). Además, la FP se asocia a un molesto deterioro de la capacidad de ejercicio, medido con el consumo máximo de oxígeno (VO_{2m}) (19,36,38,39), la 6MWT (13,38,40), el cuestionario de calidad de vida *EuroQol Five Dimensions Questionnaire* (18,40), el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (40), la escala de valoración del paciente *Patient Global Assessment* (40) y el cuestionario *Minnesota Living with HF Questionnaire* (20). Debe resaltarse que los tratamientos modificadores de la enfermedad en la IC son de una importancia capital (5,6), pero pueden no aportar una mejora sintomática (por ejemplo, betabloqueantes). Tiene interés señalar que cabe plantear la hipótesis de que la corrección de la FP pudiera producir una mayor tolerancia para iniciar y/o ajustar la dosis de estos fármacos.

TRATAMIENTO DE LA FP EN LA IC

SUPLEMENTOS DE HIERRO ORAL. En el ensayo controlado y aleatorizado (ECA), multicéntrico y doble ciego, IRONOUT HF (*Oral Iron Repletion Effects On Oxygen*

Uptake in Heart Failure), en el que se incluyó a 255 pacientes con ICFÉR sintomática crónica con FP a los que se asignó aleatoriamente la administración de hierro polisacárido (150 mg dos veces al día por vía oral) o un placebo a lo largo de un seguimiento de 16 semanas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a los péptidos natriuréticos, la puntuación del KCCQ, la 6MWT o el VO_{2m} (41). En consecuencia, la evidencia existente no respalda un papel del hierro oral en los pacientes con ICFÉR y FP, y hay que evitar una polifarmacia fútil y los eventos adversos indeseables.

En el ensayo IRONOUT HF, los pacientes del cuartil incremental más alto de la TSAT (es decir, pacientes con niveles más bajos de hepcidina) sí presentaron una mejora relevante de la puntuación KCCQ ($p = 0,047$) y tendieron a mostrar una mejora del VO_{2m} ($p = 0,08$) en respuesta al hierro oral (41). Así pues, se observó una capacidad de respuesta amortiguada al tratamiento de hierro oral en la anemia FP, con un aumento de los niveles de hepcidina (42). Por otra parte, la utilidad del hierro oral se ve dificultada por problemas como la baja bio-

TABLA 1 FP como marcador del pronóstico

Primer autor, año (número de referencia)	Mortalidad	Mortalidad y hospitalización	6MWT	VO ₂ m	CdV	N	Media de edad	Población	FEVI	Media de NYHA
Tkaczyszyn et al., 2017 (17)	✓	–	–	–	–	1821	66	ICC	Todas	2,4
Klip et al., 2013 (16)	✓	–	–	–	–	1506	64	ICC	Todas	–
Jankowska et al., 2010 (15)	✓	–	–	–	–	546	55	ICC	ICFÉR	2,5
Martens et al., 2016 (27)	–	✓	–	–	–	541	72	ICC	ICFÉR	2,6
von Haehling et al., 2017 (19)	–	–	×	✓	–	1198	69	ICC	ICFÉR	2,4
Ebner et al., 2016 (38)	–	–	–	✓	–	331	64	ICC	Todas	2,2
Jankowska et al., 2011 (39)	–	–	–	✓	–	443	54	ICC	ICFÉR	2,4
Wienbergen et al., 2016 (18)	–	–	–	–	✓	923	70	Todas	ICFÉR	–
Enjuanes et al., 2014 (20)	–	–	–	–	✓	1278	68	Todas	Todas	2,4
Núñez et al., 2016 (21)	–	✓	–	–	–	626	73	ICAD	Todas	–

ICAD = insuficiencia cardíaca aguda descompensada; ICC = insuficiencia cardíaca crónica; ICFÉR = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; FP = ferropenia; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA = *New York Heart Association*; VO₂m = consumo máximo de oxígeno; CdV = calidad de vida; 6MWT = prueba de la marcha de 6 minutos.

disponibilidad, los efectos adversos gastrointestinales, la baja tasa de adherencia, la polifarmacia (24,43), y la posibilidad de que el intervalo de tiempo necesario para restablecer la capacidad de transporte y almacenamiento del hierro sea mayor (44) (la TSAT aumentó de forma significativa pero mínima [+3,3%; p = 0,003] en el ensayo IRONOUT HF [41] en comparación con lo observado con el hierro i.v. [es decir, TSAT +11%; p < 0,001] en el ensayo FAIR-HF [*Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*] [45]; los niveles de ferritina aumentaron de forma significativa pero mínima [+32 µg/l; p < 0,0001] con el hierro oral [46] en comparación con el hierro i.v. [es decir, ferritina +259 µg/l; p < 0,001] en el ensayo FAIR-HF [45]), por nombrar tan solo unos pocos.

No se sabe si el hierro liposómico oral es apropiado, teniendo en cuenta que no requiere una absorción del hierro dependiente de la ferroportina. Aunque al parecer es inferior a la vía i.v. para la reposición de las reservas de hierro a largo plazo (47), es posible que pueda aportar ventajas como tratamiento adyuvante.

TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO. En comparación con la vía oral, el hierro i.v. permite restablecer las reservas con independencia de los mecanismos de bloqueo de la hepcidina. Además, el hierro puede administrarse a dosis más altas, con lo que se corrige el déficit de manera rápida (43). En la IC crónica, el hierro sacaro-sa (48–51) y la FCM (45,52,53) son las formulaciones i.v. que han sido más estudiadas. Los principales ECA en los que se ha comparado el hierro i.v. con un placebo o con un control han sido objeto de una detallada revisión en otra publicación y se resumen brevemente en la **tabla 2**.

En el ECA FAIR-HF (45) se ha observado una mejoría sintomática en los pacientes tratados con FCM en comparación con los tratados con un placebo. El ECA CONFIRM-HF (*A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and*

Iron Deficiency) (52) respaldó estas observaciones con el empleo de dosis únicas de hierro más altas y amplió el beneficio observado a un plazo de 1 año en los pacientes con una hemoglobina <15 g/dl. En ambos ensayos se observaron efectos beneficiosos de manera independiente de la anemia. Recientemente se han publicado los resultados de un ECA multicéntrico, abierto, y con evaluación ciega de los resultados, el ensayo EFFECT-HF (*Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) (53). En comparación con el placebo, el tratamiento con FCM (media de 1204 mg) mejoró significativamente la clase funcional de la NYHA a partir de la semana 6 y la *Patient Global Assessment* a partir de la semana 12, con unos niveles de VO₂m sostenidos a las 24 semanas (–1,19 ± 0,389 ml/min/kg frente a –0,16 ± 0,387 ml/min/kg; p = 0,020). Sin embargo, la significación estadística dejó de darse (p = 0,23) en el análisis de sensibilidad tras excluir a los pacientes que fallecieron durante el estudio (4 muertes en el grupo de control frente a 0 muertes en el grupo de FCM), a los que se imputó un valor de VO₂m de cero a las 24 semanas. Así pues, los autores llegan a la conclusión de que los efectos de la FCM sobre el VO₂m, que es una medida objetiva de la capacidad de ejercicio en la IC, no son concluyentes y es necesaria una mayor investigación.

Un metaanálisis con la inclusión de 839 pacientes con IC crónica participantes en 4 ECA doble ciego (FER-CARS-01, FAIR-HF [45], EFFICACY-HF [*Effect of Ferric Carboxymaltose on exercise Capacity and Cardiac Function in Patients With Iron deficiency and Chronic Heart Failure*] [NCT00821717] y CONFIRM-HF [52]) sugirió que, en comparación con el placebo, la FCM reducía las hospitalizaciones recurrentes por IC (riesgo relativo [RR]: 0,41, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,23 a 0,73; p = 0,003) y las hospitalizaciones recurrentes por causas cardiovasculares (RR: 0,54; IC del 95%: 0,36 a

	Hierro-sacarosa frente a placebo			Carboximaltosa férrica frente a placebo		
	Tobli et al. (48,49)	FERRIC-HF (50)	IRON-HF (51)	FAIR-HF (45)	CONFIRM-HF (52)	EFFECT-HF (53)
Tabla 2 Principales ensayos en los que se ha comparado el hierro i.v. con un placebo o un control						
Criterios de inclusión						
Población con IC	IC crónica	IC crónica	IC crónica	IC crónica	IC crónica	IC crónica
Estabilidad	> 4 semanas	> 4 semanas	> 4 semanas	> 2 semanas	> 4 semanas	> 4 semanas
Clase funcional de la NYHA	II-IV	II-III	II-IV	II-III	II-III	II-III
Hb, g/dl	< 12,5 varones, < 11,5 mujeres	< 14,5	9-12	9,5-13,5	< 15	< 15
Definición de FP	Ferritina < 100 µg/l y/o TSAT ≤ 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-300 µg/l si TSAT < 20%	Ferritina < 500 µg/l y TSAT < 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-299 µg/l si la TSAT < 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-300 µg/l si la TSAT < 20%	Ferritina < 100 µg/l o 100-300 µg/l si la TSAT < 20%
FEVI	≤ 35%	≤ 45%	< 40%	< 40 o 45% (si NYHA II o III)	≤ 45%	≤ 45%
Otros	ERC sin diálisis	VO ₂ m ≤ 18 ml/kg/min	Creatinina ≤ 1,5 mg/dl	–	BNP > 100 pg/ml y NT-proBNP > 400 pg/ml	– VO ₂ m 10-20 ml/kg/min
Diseño del estudio						
Centro(s)	Único	Múltiple	Múltiple	Múltiple	Múltiple	Múltiple
Diseño	ECA doble ciego	ECA abierto con evaluación ciega de resultados	ECA doble ciego	ECA doble ciego	ECA doble ciego	ECA abierto con evaluación ciega de resultados
Media de dosis de hierro i.v.	1000 mg	928 mg	1000 mg	1850 mg	1500 mg	1204 mg
Fase de corrección	200 mg/semana durante 5 semanas	200 mg/semana durante 4 semanas o ferritina ≥ 500 µg/l	IS: 200 mg/semana FS: 200 mg por vía oral 3 veces/día	200 mg/semana hasta la reposición	500-2000 mg en las semanas 0 y 6	500-2000 mg en las semanas 0 y 6
Fase de mantenimiento		200 mg cada 4 semanas		200 mg cada 4 semanas	500 mg cada 12 semanas si FP	500 mg cada 12 semanas si FP
Duración del tratamiento	5 semanas	16 semanas	5 (IS) frente a 8 (FS) semanas	24 semanas	0-36 semanas	0-12 semanas
Seguimiento	24 semanas	18 semanas	12 semanas	24 semanas	52 semanas	24 semanas
Pacientes (tratamiento activo frente a control)	N = 60 (20 + 10 IS frente a 20 + 10 controles)	N = 35 (24 IS frente a 11 controles)	N = 23 (10 IS frente a 7 FS frente a 6 placebo)	N = 459 (304 FCM frente a 155 placebo)	N = 301 (150 FCM frente a 151 placebo)	N = 172 (86 FCM frente a 86 placebo)
Características basales (grupo de tratamiento activo - hierro i.v.)						
Media de edad, años	75 ± 6	64 ± 14	67 ± 8	68 ± 10	69 ± 10	63 ± 12
Varones, %	47	71	67	48	55	70
Media de FEVI, %	30 ± 4	30 ± 7	25 ± 9	32 ± 6	37 ± 8	33 ± 9
NYHA I/II/III/IV	Media 3,0 ± 0,7	0/13/11/0	–	0/53/251/0	0/80/70/0	0/61/25/0
Etiología isquémica (%)	70	75	39	81	83	–
Media de Hb, g/dl	10,1 ± 0,8	12,6 ± 1,2	11,2 ± 0,6	11,9 ± 1,3	12,4 ± 1,4	12,9 ± 1,3
Media de ferritina, µg/l	71 ± 25	62 ± 37	185 ± 146	53 ± 55	57 ± 49	48
Media de TSAT, %	19 ± 1,8	20 ± 8	19 ± 9,7	18 ± 12,6	20 ± 17,6	17,3
Resultados analíticos indirectos en el seguimiento, en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo/control						
Hb	↑*	n.s.	n.s.	↑*	↑*	↑*
Ferritina	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
TSAT	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
Resultados sintomáticos en el seguimiento en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo/control						
Clase funcional de la NYHA	↑*	↓†	–	↓* (a partir de la semana 4)	↓* (a partir de la semana 24)	↓† (a partir de la semana 6)
6MWT	↑†	–	–	↓* (a partir de la semana 4)	↓* (a partir de la semana 24)	–
Escalas de CdV	MLHFQ†	PGA† MLHFQ†	–	PGA* (a partir de la semana 4) EQ-5D* (a partir de la semana 4) KCCQ* (a partir de la semana 4)	PGA* (a partir de la semana 12) EQ-5D* (a partir de la semana 36) KCCQ* (a partir de la semana 12)	PGA† (a partir de la semana 12)
VO ₂ m	–	↑*‡	n.s.	–	–	↑†§
Resultados principales en el seguimiento en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo/control						
Resultados de hospitalizaciones	Reducción de las hospitalizaciones*	–	–	n.s.	Reducción de las hospitalizaciones por agravamiento de la IC†	–
Mortalidad	–	–	–	n.s.	n.s.	–

* p < 0,001. † p < 0,05. ‡ estadísticamente significativo tan solo en los pacientes anémicos en el análisis de subgrupos. § no significativo (p = 0,23) después de excluir las muertes del análisis. || análisis post hoc.
BNP = péptido natriurético cerebral; ERC = enfermedad renal crónica; CONFIRM-HF = A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency; EFFECT-HF = Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency; EQ-5D = EuroQol Five Dimensions Questionnaire; FAIR-HF = Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure; FCM = carboximaltosa férrica; FERRIC-HF II = Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency; FS = sulfato ferroso; Hb = hemoglobina; IC = insuficiencia cardiaca; FP = ferropenia; IRON-HF = Iron Supplementation in Heart Failure Patients With Anemia; IS = hierro sacarosa; i.v. = intravenoso; KCCQ = puntuación del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; FEVI = fracción de eyección de ventrículo izquierdo; MLHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; n. s. = no significativo; NT-proBNP = propéptido natriurético cerebral aminoterminal; NYHA = New York Heart Association; PGA = Patient Global Assessment; VO₂m = consumo máximo de oxígeno; CdV = calidad de vida; ECA = ensayo controlado aleatorizado; TSAT = saturación de transferrina; 6MWT = prueba de la marcha de 6 min.

0,83; $p = 0,004$) (54). Una revisión sistemática con metaanálisis en la que se incluyeron 5 ECA mostró una reducción robusta de las hospitalizaciones por IC (*odds ratio*: 0,28; IC del 95%: 0,16 a 0,50; $p < 0,0001$) en los pacientes tratados con hierro i.v. en comparación con los tratados con un placebo. Sin embargo, estos resultados se debieron principalmente a los ensayos realizados con FCM ($n = 760$ de 851). Además, la reducción de las hospitalizaciones por IC fue tan solo limítrofe (sin significación estadística) en los pacientes que no estaban anémicos (55).

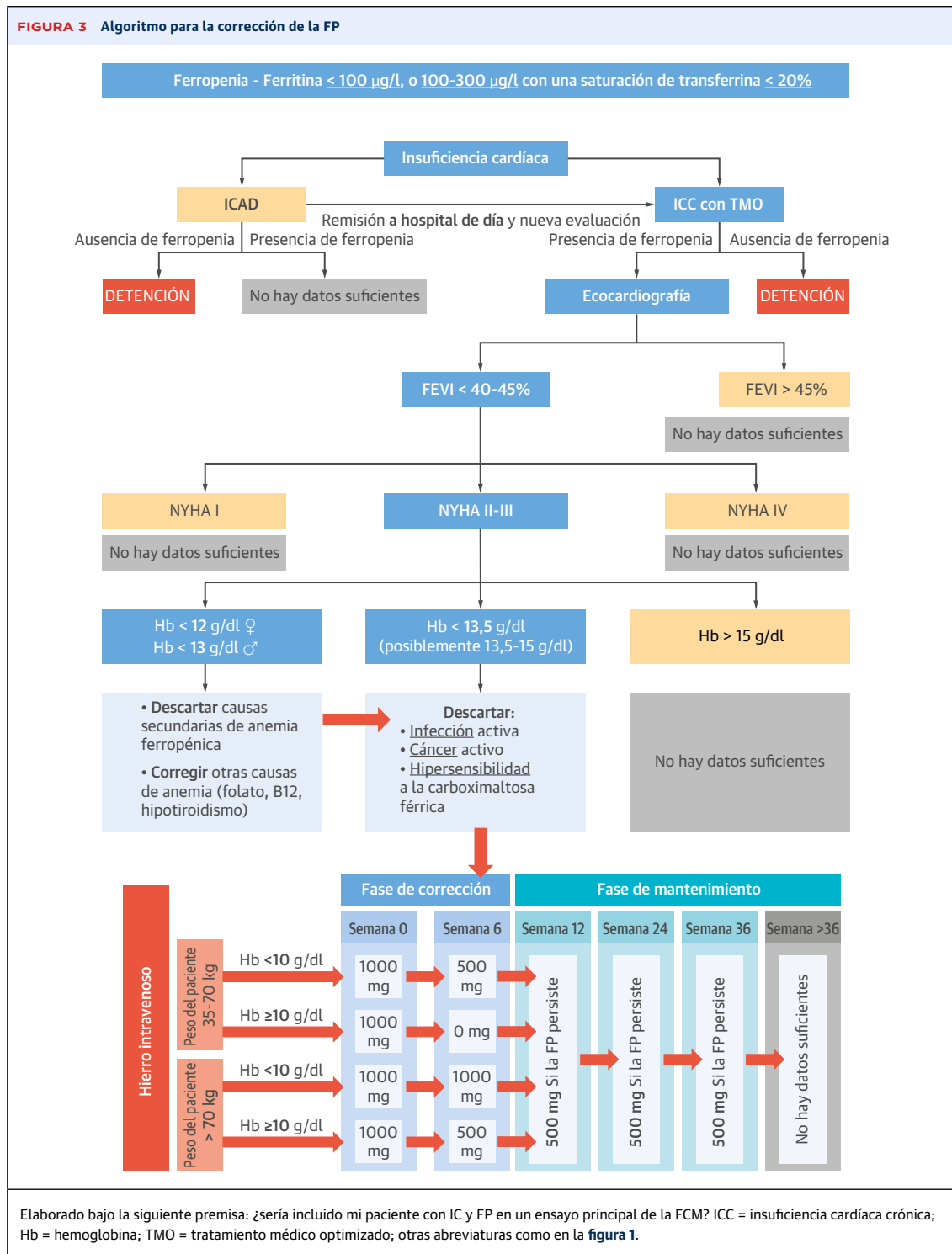
PREOCUPACIONES RESPECTO A LA SEGURIDAD. Se ha demostrado que el hierro i.v. es seguro en la IC, y que puede administrarse sin que aumente la tasa de eventos adversos graves, es decir, infecciones o reacciones anafilácticas (56). Una revisión sistemática con metaanálisis, en la que se incluyó a 10.390 pacientes, con diversos trastornos agudos y crónicos y no solo la IC, ha puesto de manifiesto que el hierro i.v. aumentó el riesgo de eventos adversos agudos no intensos, incluida la hipotensión (RR: 1,39; IC del 95%: 1,09 a 1,77; número a tratar necesario para causar un daño [NNH]: 97); las anomalías electrolíticas (RR: 2,45; IC: 1,84 a 3,26; NNH: 19), en especial

la hipofosfatemia; reacciones cutáneas leves (RR: 1,60; IC: 1,05 a 2,45; NNH: 99); y efectos secundarios musculoesqueléticos, en especial con la FCM (RR: 3,42; IC: 2,02 a 5,79; NNH: 32), ninguno de los cuales motivó un abandono del tratamiento (57).

Por lo que respecta a la preocupación por una posible sobrecarga de hierro, un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal crónica no dependientes de diálisis ($n = 304$) que tenían una anemia FP y fueron tratados con FCM indicó que se produjeron unos niveles altos de ferritina ($\geq 800 \mu\text{g/l}$) como mínimo en una ocasión en alrededor de una cuarta parte de la cohorte en un seguimiento de 1 año, sin que ello se asociara a un aumento de los eventos adversos. Sin embargo, $< 10\%$ de estos pacientes tenían IC, y los resultados relativos a la seguridad, aun siendo tranquilizadores, no deben generalizarse (58).

COSTO-EFECTIVIDAD. Las evaluaciones económicas respaldan la relación costo-efectividad favorable de la FCM, y ello se debe principalmente a un cambio de la clase funcional de la NYHA y/o a una reducción de la tasa de hospitalizaciones (59,60). Dado que la dosis total de hierro puede administrarse con un menor número de infusiones al utilizar la FCM en comparación con otras

TABLA 3 Tratamiento con FP en diferentes situaciones clínicas		
Contexto	Ventajas	Inconvenientes
Hierro oral		
IC crónica ambulatoria	<ul style="list-style-type: none"> • Seguro y de administración oral sencilla. • Barato 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin eficacia demostrada en comparación con el placebo (ensayo IRONOUT HF [41]). • Reposición de los depósitos de hierro menor, ineficiente y lenta. • Mala adherencia. • Toxicidad gastrointestinal considerable. • Polifarmacia y posibles interacciones farmacológicas.
Hierro i.v.		
Ingreso por IC aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Posibilidad de identificar y tratar la FP antes del alta, una vez estabilizada la IC. • Está pendiente la evidencia que respalde la eficacia y la seguridad: • PRACTICE-ASIA-HF (NCT01922479). • AFFIRM-AHF (NCT02937454). • FAIR-HF2 (NCT03036462) (ICA estabilizada con previsión de alta en 24 h). 	<ul style="list-style-type: none"> • Las herramientas para diagnosticar una FP relevante no están claramente definidas en el contexto de una IC aguda. • No se ha observado que la FP funcional esté correlacionada con un peor pronóstico en la IC aguda (21).
Evaluación ordinaria de la IC crónica ambulatoria	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia existente robusta que respalda una mejoría sintomática. • Se espera seguridad y eficacia más allá de 1 año: • HEART-FID: (NCT03037931). • FAIR-HF2 (NCT03036462) (IC crónica ambulatoria estable). • La FP como diana terapéutica en la IC con fracción de eyección preservada se evaluará en el ensayo FAIR-HFpEF (FEVI $\geq 45\%$) (NCT03074591). 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención no estructurada generalmente cada 3-12 meses. • Puede haber una falta de infraestructura y de personal suficientes para la administración ordinaria de hierro i.v.
Hospital de día IC	<ul style="list-style-type: none"> • Posibilidad de identificar y tratar la FP en la fase de transición vulnerable después del alta (simultáneamente con la optimización de la medicación del IC). • Posibilidad de un plan estructurado de dosis plenas de hierro i.v. a largo plazo (según sea necesario). 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere un plan riguroso tras el alta y una programación metódica. • Requiere la infraestructura y el personal necesarios para la administración ordinaria de hierro i.v. (o la coordinación con otros servicios hospitalarios). • Caro (aunque la relación costo-efectividad puede ser discutible).
AFFIRM-AHF = Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency; FAIR-HFpEF = Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HEART-FD = Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency; IRONOUT HF = Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure; PRACTICE-ASIA-HF = Pilot Study of Ferric Carboxymaltose to Treat Iron Deficiency in Asians With Heart Failure; otras abreviaturas como en la tabla 2.		



formulaciones, los costos por tratamiento pueden ser inferiores con ella (61). En consecuencia, una estrategia de reposición con hierro i.v. puede aportar ventajas no solo para el paciente individual, sino también para reducir las hospitalizaciones recurrentes por IC, con lo que se atenuarían los costos abrumadores que comporta la IC.

OTRAS FORMULACIONES. Las formulaciones i.v. distintas del hierro sacarosa y la FCM no se han estudiado de manera amplia en la IC. El hierro dextrano se asocia a un aumento del riesgo de reacciones anafilácticas (62), lo cual limita su utilidad clínica. El hierro (III) isomaltósido 1000 es un compuesto de hierro i.v. estable de baja inmu-

nogenicidad que puede tener ventajas en los pacientes con una depleción profunda de hierro, ya que puede administrarse con dosis individuales más altas (63). En un amplio ECA (NCT02642562) se evaluará esta formulación i.v. (máximo 2000 mg) en la IC sintomática de alto riesgo (FEVI < 45%) con una FP absoluta, a lo largo de un periodo de seguimiento de 2,5 años.

ALGORITMO PARA LA CORRECCIÓN DE LA FP

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA. A pesar de ser una comorbilidad con una prevalencia elevada en la IC, la FP (aislada o junto con anemia) pasa con frecuencia desapercibida o es tratada de manera inapropiada en el contexto de la “práctica clínica real” (18). Las manifestaciones clínicas de la FP, la anemia y/o la IC (es decir, fatiga, intolerancia al ejercicio, disnea) no facilitan el diagnóstico diferencial, como tampoco lo hacen los indicadores hematológicos indirectos aparte de la ferritina y/o la TSAT (7,24). Así pues, para identificar a los posibles candidatos a la reposición del hierro, puede ser preciso plantear un examen de detección en todos los pacientes estables con IC crónica (17). Teniendo en cuenta los criterios de inclusión utilizados en los principales ECA (45,52,53), el hierro i.v. puede ser beneficioso como mínimo en los pacientes con una hemoglobina < 13,5 a 15 g/dl y una FEVI < 40% a 45%. En consecuencia, para reducir el frecuente desaprovechamiento de las oportunidades que se producen, nosotros proponemos un algoritmo simplificado (**figura 3**) para diagnosticar con exactitud y tratar a los pacientes seleccionados en función de los criterios de inclusión de los ensayos principales (**tabla 2**).

CONTEXTO PARA LA CORRECCIÓN DE LA FP

La hospitalización por una ICA puede ser una oportunidad para la corrección de la FP; sin embargo, hasta ahora se trata de una intervención para la que no se dispone de evidencia. La ferritina puede no ser suficiente para la detección de la FP en la ICA; la biopsia de médula ósea es una técnica invasiva inadecuada para la evaluación ordinaria del estado del hierro; la descompensación de la IC puede ser secundaria a una infección activa, que es una contraindicación controvertida para el uso de hierro; y hasta donde nosotros sabemos no hay ningún ECA en el que se haya evaluado de manera específica el hierro i.v. en la ICA; así pues, la eficacia y la seguridad en este contexto no están claras, y serán necesarios nuevos estudios al respecto.

Los pacientes que se encuentran en la fase inicial (< 30 a 90 días) vulnerable de transición tras el alta deben ser objeto de un seguimiento estricto, puesto que la adherencia a la medicación se reduce con el paso del

tiempo (5,6). La optimización del tratamiento (es decir, ajuste de las dosis de diuréticos y aumento individualizado de los fármacos modificadores de la enfermedad), y eventualmente el hierro i.v. (en pacientes estables con IC crónica y FP seleccionados) pueden mejorar los resultados y es posible que reduzcan las rehospitalizaciones tempranas. Nosotros proponemos que el hospital de día para la IC podría aportar una forma de articular estas intervenciones (**tabla 3**). La mayor parte de los pacientes necesitarán tan solo 1 o 2 infusiones de FCM (≤ 6 semanas) para completar la reposición a lo largo de un periodo de 6 a 12 meses (52,53).

ASPECTOS DESTACADOS E INCONVENIENTES

RECOMENDACIONES. La guía de 2017 de ACC/AHA/HSA (6) indica que el empleo de hierro i.v. puede ser razonable en pacientes con IC seleccionados que se encuentren en las clase funcional II a III de la NYHA (nivel de la recomendación II-B), y la guía de 2016 de la ESC (5) recomienda (II-A) el hierro i.v. en la ICFer sintomática para aliviar los síntomas y mejorar el estado funcional. El algoritmo que proponemos resalta la importancia capital de una población cuidadosamente seleccionada por lo que respecta a la estabilidad, la NYHA, la FEVI y los niveles de hemoglobina.

ANEMIA. La anemia FP puede deberse a pérdidas gastrointestinales subyacentes, sobre todo en las poblaciones de alto riesgo. Así pues, para descartar causas secundarias, debe considerarse la posible conveniencia de una endoscopia alta y baja en los pacientes ancianos (5,64). Sin embargo, dada la fisiopatología incierta, es discutible que sea apropiada la exploración sistemática en presencia de un FP aislada (sin anemia). Debe señalarse que la evaluación endoscópica no está exenta de riesgos (65).

FP FUNCIONAL. La mayor parte de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de la FCM (45,52,53) tenían una FP absoluta (80% a 90%), mientras que la FP funcional estaba infrarrepresentada, lo cual contrasta con la epidemiología conocida en la población con IC de la “práctica clínica real”. Aunque la evidencia existente puede ser limitada en este último subgrupo, un análisis combinado amplio (n = 1821) ha sugerido que el peor pronóstico se detectó tan solo en presencia de un deterioro del transporte de hierro (es decir, TSAT < 20%, contrariamente a los niveles de ferritina bajos aislados [<100 µg/l] [TSAT ≥ 20%]) (66). Estos resultados podrían apuntar la posibilidad de que un nivel de TSAT bajo sea la característica distintiva de la FP en la IC crónica. Tendría interés explorar si se observan diferencias en estos subgrupos en cuanto a la respuesta al hierro i.v.

CONCLUSIONES

Se esperan con gran interés las futuras investigaciones. En la actualidad, no se conocen los posibles beneficios del hierro i.v. en ICA, IC crónica asintomática o avanzada, así como en la IC con fracción de eyección preservada. La eficacia y la seguridad de este tratamiento en los pacientes con una hemoglobina >15 g/dl y/o una definición más amplia de la FP, así como las de las dosis repetidas en un periodo de seguimiento más amplio (> 1 año) no se han explorado todavía. También hay lagunas en la evidencia respecto a la fisiopatología poco comprendida del deterioro del metabolismo del hierro en la IC, si los pacientes deben ser examinados de forma sistemática para detectar causas secundarias de una FP aislada (es decir, en ausen-

cia de anemia) y con qué frecuencia debe evaluarse el estado del hierro tras la administración de hierro i.v.

AGRADECIMIENTOS. La versión final de este trabajo no hubiera sido concebible sin la colaboración de la Dra. Marta Melo, que dedicó un tiempo y esfuerzo considerables al proceso de revisión y aportó un apoyo incansable durante la redacción del artículo. Los autores se lo agradecen.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Prof. Luiz F. Menezes Falcão, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisboa, and the Faculty of Medicine, University of Lisbon, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal. Correo electrónico: luizmfalcao@sapo.pt.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
2. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, et al. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation* 2017;135: 1214-23.
3. Rocha BM, Menezes Falcão L. Acute decompensated heart failure (ADHF): a comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death. *Int J Cardiol* 2016;223:1035-44.
4. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2017;5:e665-72.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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). *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 776-803.
7. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1 Suppl 1:54-8.
8. Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1 Suppl 1:59-18.
9. Chapter 2: Use of iron to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:292-8.
10. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-9.
11. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1075-6.
12. Leszek P, Sochanowicz B, Sziperl M, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2012;159: 47-52.
13. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69: 247-55.
14. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35:2468-76.
15. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-80.
16. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-82. e573.
17. Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017 Apr 6 [E-pub ahead of print].
18. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, et al. Usefulness of iron deficiency correction in management of patients with heart failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry]. *Am J Cardiol* 2016;118: 1875-80.
19. von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol* 2017; 106:436-43.
20. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, 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.
21. Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:798-802.
22. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:984-91.
23. Levi S, Rovida E. The role of iron in mitochondrial function. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790:629-36.
24. 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;34:816-26.
25. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522-30.
26. Wilson JR, Fink L, Maris J, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1985;71: 57-62.
27. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Limited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017 Sep 18 [E-pub ahead of print].
28. Dai DF, Johnson SC, Villarín JJ, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure. *Circ Res* 2011;108:837-46.
29. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 474-80.
30. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747-62.

31. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 2016;118:1313-26.
32. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10 Pt A:1180-93.
33. Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2014;113: 1024-30.
34. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. *ESC Heart Fail* 2016;3:293-8.
35. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827-34.
36. Okonko DO, Mandal AK, Missouri 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;58:1241-51.
37. Xu W, Barrientos T, Mao L, Rockman HA, Sauve AA, Andrews NC. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. *Cell Rep* 2015;13:533-45.
38. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Int J Cardiol* 2016;205:6-12.
39. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:899-906.
40. Cooper TJ, Anker SD, Comin-Colet J, et al. Relation of longitudinal changes in quality of life assessments to changes in functional capacity in patients with heart failure with and without anemia. *Am J Cardiol* 2016;117:1482-7.
41. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, 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;317:1958-66.
42. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:97-101.
43. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* 2015; 17:248-62.
44. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Metaanalysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord* 2011;11:4.
45. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361: 2436-48.
46. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. *J Card Fail* 2015; 21:694-7.
47. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:645-52.
48. Toblli JE, Lombrana 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;50:1657-65.
49. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ* 2015;24:686-95.
50. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 103-12.
51. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013;168:3439-42.
52. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, 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: 657-68.
53. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136: 1374-83.
54. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, 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* 2017 Apr 24 [E-pub ahead of print].
55. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, 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;18:786-95.
56. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* 2015;75:101-27.
57. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90:12-23.
58. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1530-9.
59. Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail* 2012;14:782-90.
60. Theidel U, Väättäin S, Martikainen J, Soini E, Hardt T, Doehner W. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. *ESC Heart Fail* 2017;4:274-81.
61. Brock E, Braunhofer P, Troxler J, Schneider H. Budget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data. *Eur J Health Econ* 2014;15:907-16.
62. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017;17:183-201.
63. Kalra PA, Bock K, Meldal M. Iron isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therapy. *Port J Nephrol Hypert* 2012;26:13-24.
64. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.
65. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:705-18.
66. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2017;243: 360-6.

PALABRAS CLAVE carboximaltosa férrica, insuficiencia cardíaca, ferropenia