



Artículo de revisión

# Hierro y falla cardíaca, dos comorbilidades para prestar atención

## Iron and heart failure, two comorbidities to pay attention



Yulis Fernanda Lobo Salas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Línea de Hematología. Escuela de ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

### Resumen

La falla cardíaca es un síndrome complejo causado por alteraciones estructurales y/o del funcionamiento cardíaco que llevan a manifestaciones sintomáticas como disnea y cansancio; afecta a aproximadamente 26 millones de personas en el mundo. El hierro es un mineral esencial para el correcto funcionamiento de los músculos que obtienen su energía por medio de procesos como la fosforilación oxidativa y el ciclo de Krebs los cuales se llevan a cabo en la mitocondria. El miocardio cuenta con un gran número de estas organelas, por tal motivo, alteraciones en el balance de este mineral pueden generar fallos sistemáticos que lleven a disfunción muscular. Aproximadamente la mitad de los pacientes con falla cardíaca desarrolla déficit de hierro, una comorbilidad que puede aparecer con o sin anemia y que por sí sola empeora los signos y síntomas de la enfermedad. Para su diagnóstico se tiene en cuenta los niveles séricos de ferritina y la saturación de transferrina. Las últimas guías de manejo indican que el tratamiento debe ser hierro en su forma intravenosa puesto que se ha demostrado que tiene grandes beneficios en la reversibilidad de la remodelación cardíaca, en la clasificación funcional de esta y en la percepción de calidad de vida de los pacientes. La presente revisión se hizo con el fin de recolectar la información disponible en la literatura y determinar qué alternativas de tratamiento derivan en una mejor calidad de vida.

**Palabras Clave:** deficiencia de hierro, anemia, insuficiencia cardíaca, homeostasis, hierro

### Abstract

The heart failure is a complex syndrome caused by structural alterations and/or heart function that leads to symptomatic manifestations like dyspnea and fatigue; affects approximately 26 million of persons above the world. The iron is an essential mineral for the right function of the muscles that get energy through processes like oxidative phosphorylation and Krebs cycle which takes place in the mitochondria. The myocardium has a large number of this organelles, for this reason, alterations in the balance of this mineral can generate systematic failures that leads to muscle dysfunction. Approximately half of the patients with heart failure develops iron deficiency, a comorbidity that may appear with or without anemia and that by itself aggravate the signs and symptoms of the disease. For the diagnosis is taken into account serum levels of ferritin and transferrin saturation. The last guides of management indicate that the treatment must be intravenous iron since it's been proved that has big benefits in the reversibility of the cardiac remodeling, in the functional classification and the perception of quality of life of the patients. This review was made in order of gather the information available in literatura and determine which alternatives of treatment derive in a better quality of life.

**Key Words:** iron deficiency, anemia, heart failure, homeostasis, iron

## Introducción

La falla cardíaca es un síndrome complejo que se manifiesta como consecuencia de alteraciones estructurales y/o del funcionamiento de llenado o expulsión ventricular.<sup>1-2</sup> Dichas alteraciones derivan en una disminución de la fracción de eyección y/o aumento de la presión intracavitaria en condiciones de reposo o estrés, acompañado de manifestaciones sintomáticas como disnea, edema de miembros inferiores y fatiga que tienen su origen en el déficit de oxígeno que reciben los tejidos.<sup>3-5</sup>

Entre las causas de enfermedad se encuentra en primer lugar la coronariopatía con un porcentaje entre 60% y 75%, en segundo lugar, la hipertensión arterial con un 75% y, por último, entre el 20% y el 30% de los pacientes tienen falla cardíaca de etiología desconocida.<sup>2</sup>

Esta es una entidad presente en todas las regiones del mundo la cual afecta a un estimado de 26 millones de personas, lo que corresponde aproximadamente al 1%-2% de la población y se considera que aumentará en un 46% entre 2012 y 2030.<sup>6-9</sup> Su prevalencia aumenta con la edad, afectando entre el 6%-10% de la población mayor de 65 años.<sup>2</sup> En Latinoamérica, 199 de cada 100.000 personas posee diagnóstico de falla cardíaca, lo que equivale a una prevalencia del 1%; en Colombia, esta prevalencia es del 2,3%.<sup>10</sup>

La etiología de la anemia en la falla cardíaca es multifactorial pero las causas más comunes son la deficiencia de hierro y las alteraciones de la eritropoyesis.<sup>11</sup> El déficit de hierro podría explicar la presencia de anemia en la falla cardíaca probablemente como una anemia de enfermedad crónica o por depósitos insuficientes, debido a que el aumento sérico de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la interleuquina 6 (IL-6) disminuyen la producción renal de eritropoyetina y su efecto en la médula ósea.<sup>12-13</sup> Sumado a esto, se encuentra la presentación de enfermedad renal crónica en 30%-50% de los pacientes con diagnóstico de falla cardíaca, factor que disminuye la capacidad renal para la producción de eritropoyetina en respuesta a hipoxia.<sup>13</sup> Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, la incidencia de anemia es mayor en pacientes con falla cardíaca que en pacientes sin esta condición.<sup>11</sup>

### Objetivos

- Analizar la incidencia del déficit de hierro en pacientes con falla cardíaca independientemente de si hay

presencia de anemia o no.

- Resaltar los efectos que podría tener la deficiencia de hierro en la función cardíaca.

- Identificar si hay reversibilidad de la remodelación cardíaca y la clasificación funcional con la administración de hierro como tratamiento.

## Método

Se usó PubMed como fuente de búsqueda teniendo en cuenta artículos publicados entre 2018 y 2019 en idioma inglés y español, fueron consultados aproximadamente 65 artículos originales y de revisión y fueron seleccionados 49. Se excluyeron los artículos escritos en idiomas diferentes a los mencionados anteriormente y se escogieron aquellos que exponían aspectos tales como la fisiopatología de la enfermedad, epidemiología y opciones terapéuticas.

## Revisión del tema

### *Cómo detectar ambas patologías*

Para el diagnóstico de la falla cardíaca se deben considerar los signos y síntomas del paciente y de acuerdo con ello se llevan a cabo análisis de biometría hemática, ionograma, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina sérica, uroanálisis, electrocardiografía y ecocardiografía.<sup>2</sup> También se usa la prueba de esfuerzo cardiopulmonar como elemento estándar para determinar la capacidad funcional en estos pacientes.<sup>10</sup>

La New York Heart Association (NYHA) propuso el siguiente sistema de clasificación subjetiva de la enfermedad cardíaca considerando los síntomas que refieren los pacientes:

**Tabla 1.** Sistema de clasificación NYHA para falla cardíaca

Clasificación	Descripción
Clase I	Pacientes con falla cardíaca sin limitación de la actividad física, no refieren fatiga, disnea ni dolor torácico
Clase II	Pacientes con falla cardíaca con limitación leve de la actividad física, síntomas como la fatiga, la disnea y taquicardia aparecen al hacer esfuerzos.
Clase III	Pacientes con falla cardíaca con limitación marcada de la actividad física, esfuerzos físicos leves ocasionan la manifestación de molestias como fatiga, palpitaciones y disnea.
Clase IV	Pacientes con falla cardíaca con restricciones para realizar cualquier tipo de actividad física sin molestias, los síntomas descritos anteriormente

El parámetro más usado para diagnosticar el déficit de hierro en la población es que los niveles séricos de ferritina sean menores a 30 microgramos/litro; 13 otras alternativas para el diagnóstico son: ferritina sérica <100 microgramos/litro, ferritina sérica 100-299 microgramos/litro y saturación de transferrina <20%. 14-15 Sin embargo, el gold standar es una tinción de médula ósea que permita conocer la cantidad exacta disponible en el espacio extracelular para la eritropoyesis, como es necesaria la extracción medular mediante un proceso invasivo y doloroso, se prefiere usar otros marcadores como la ferritina y la transferrina.<sup>16</sup> Con el objetivo de hacer un seguimiento óptimo, estos exámenes se deben repetir cada 6 a 12 meses.<sup>13</sup>

Dentro de los criterios para el diagnóstico de anemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encuentra la concentración de hemoglobina <12 gramos/decilitro en mujeres y <13 gramos/decilitro en hombres;<sup>13-14</sup> adjunto a esto se evalúan los niveles de ferritina para descartar la deficiencia de hierro y el recuento de reticulocitos para estimar la función medular.

Es común entre las opciones de tratamiento recetar bloqueadores de canales de calcio, como el amlodipino, en condiciones en que los pacientes cursan adicionalmente con hipertensión arterial, en esta línea, Sirbu et al. en el año 2019 realizaron un ensayo clínico en el que los pacientes que recibían este tipo de medicamentos, específicamente amlodipino, presentaron menores valores de hierro, hematocrito y hemoglobina que aquellos que no tenían recetados estos.<sup>17</sup> Por tal motivo, es de suma importancia que a los pacientes diagnosticados con falla cardíaca se les realice un monitoreo rutinario del estado del hierro debido a los grandes peligros que esta situación puede representar de no ser detectada o tratada a tiempo.

Esta tabla se realizó por Jameson et al. con base en la clasificación funcional de la falla cardíaca difundida por la NYHA.<sup>2</sup>

#### *Papel del hierro en el correcto funcionamiento del corazón*

En un hombre adulto, la cantidad total de hierro oscila entre 4 y 5 gramos aproximadamente distribuidos de la siguiente manera: 2,3 gramos en los eritrocitos y 3 gramos unidos a la transferrina; se obtiene principalmente por reciclaje de la fagocitosis de eritrocitos senescentes, absorción intestinal de lo ingerido día a día y desde su depósito en los hepatocitos.<sup>13,18</sup> Es importante mantener el equilibrio de este mineral para asegurar procesos fisiológicos como la eritropoyesis, el crecimiento óseo, el desarrollo neuronal, la hematopoyesis, el correcto funcionamiento celular, mitocondrial y del músculo estriado esquelético y cardíaco;<sup>13</sup> por tal motivo su manejo debe ser óptimo y debe garantizar un funcionamiento óptimo,

puesto que su principal forma de eliminación es la descamación epitelial y se puede acumular con facilidad.<sup>19-20</sup>

En el corazón, el hierro se encuentra principalmente en forma de ferritina y en el interior de las mitocondrias, donde media las reacciones de óxido-reducción esenciales para el metabolismo del oxígeno, dicho metabolismo está regulado por la díada hepcidina-ferroportina, encargadas de unir e internalizar el hierro y exportarlo a la circulación.<sup>18,21-22</sup> Por tal motivo, se sospecha que su falencia desencadena mecanismos de respiración celular defectuosos que serían el inicio de la falla cardíaca.<sup>18</sup> La deficiencia de hierro puede ser atribuida a sangrados gastrointestinales, malnutrición y malabsorción intestinal denominándose absoluta o en algunos casos su origen son enfermedades inflamatorias crónicas, situación en la que se denomina funcional.<sup>8,15</sup>

Xu et al. desarrollaron en el año 2015 un modelo en ratón con ausencia del receptor de transferrina 1 (TfR1), como consecuencia de esto, los niveles de hierro intracelular disminuyeron de forma drástica y en poco tiempo, por respiración mitocondrial errónea.<sup>18,22-24</sup> La deficiencia de hierro se relaciona con una disminución en la acción de este como cofactor de las proteínas de la fosforilación oxidativa y de las enzimas antioxidantes.<sup>25</sup>

Existen unas proteínas de membrana encargadas del intercambio celular de diferentes moléculas denominados transportadores ABC (ATP Binding Cassette), que a su vez tienen un subgrupo denominado ABCB7, el cual se cree, puede estar disminuido en estados de alta presión intracavitaria por el exceso de volumen e inducir cambios como la hipertrofia, el aumento del estrés oxidativo y la autofagia; la deficiencia de este transportador se asocia con un exceso de hierro intracelular, alteraciones de estrés oxidativo mitocondrial y aumento de la expresión de marcadores de hipertrofia en las células cardíacas.<sup>26</sup>

Un estudio comparativo realizado por Melenovsky et al. en el año 2017 con ejemplares de ventrículo izquierdo humano con falla cardíaca y grupo de control sano reportó que la actividad mitocondrial en el primer grupo se encontraba disminuida. Sumado a esto, los pacientes con falla cardíaca y deficiencia de hierro presentaban disminución en la actividad de las enzimas del ciclo de Krebs y de las enzimas que regulan la formación de radicales libres de oxígeno (ROS) tales como catalasas, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa.<sup>27</sup> Es vital tener en cuenta, pues, que el papel que desempeñan las mitocondrias en el corazón es fundamental para su correcto funcionamiento y para la homeostasis corporal.

Ahora bien, la carencia de este mineral en la falla cardíaca se puede explicar por malabsorción intestinal e incapacidad de

movilizar los depósitos de hierro por alteraciones en el mecanismo de exportación del hierro contenido en el interior de las células.<sup>13</sup> Cambios comunes de la falla cardíaca como el aumento sérico de citoquinas proinflamatorias y la congestión hepática incrementan los niveles de hepcidina, factor que daría respuesta a las causas mencionadas al inicio de este párrafo.<sup>13</sup>

En falla cardíaca con sobrecarga de hierro aumenta la circulación de hierro libre, el cual es internalizado a los cardiomiocitos a través de los canales de calcio tipo L que carecen de regulación por las proteínas reguladoras de hierro (IRP por su sigla en inglés);<sup>24</sup> el consecuente agrandamiento de los depósitos de hierro miocárdico aumenta la peroxidación lipídica por la alta producción de ROS y estimula la ferroptosis, una forma modificada de apoptosis dependiente de hierro, ambos sucesos desencadenan disfunción diastólica.<sup>18,24</sup> Fang et al. en el año 2019 estudiaron que organelas específicas se ven afectadas mayormente por este mecanismo y encontraron que era predominante en las membranas mitocondriales.<sup>28</sup>

Zhang et al. en el año 2017 experimentaron con ratones a los cuales se les eliminó las IRP1 e IRP2 cardíacas se encontró que no podían aumentar la tasa de respiración celular ante una mayor demanda de trabajo y que generaban una disfunción más severa del ventrículo izquierdo.<sup>20</sup>

En cuanto a la deficiencia de hierro, es una alteración nutricional que afecta aproximadamente a 2 billones de personas y representa por sí sola un factor de empeoramiento para la falla cardíaca ya que empeora el pronóstico del paciente asociado a episodios clínicos catastróficos más frecuentes, empeoramiento de la clase funcional, aumento en la frecuencia de hospitalizaciones, incremento en la tasa de mortalidad, disminución de la calidad de vida y en la tolerancia al ejercicio.<sup>13,29-33</sup> Bekfani et al. en el año 2018 encontraron que el 58,4% de los pacientes con falla cardíaca presentaba déficit de hierro y que la aparición era más común en pacientes con disfunción diastólica severa; de esta población, el 28,5% presentó anemia.<sup>29</sup>

La anemia puede afectar al corazón de forma indirecta disminuyendo la contractilidad o de forma directa restringiendo la disponibilidad de hierro, por tanto, el diagnóstico de anemia en pacientes con falla cardíaca tiene un gran impacto negativo, puesto que reduce la tolerancia al ejercicio, disminuye la percepción de calidad de vida y aumenta la tasa de hospitalización y mortalidad;<sup>21</sup> por cada g/dl que disminuyan los niveles de hemoglobina la tasa de mortalidad aumenta en un 16%.<sup>13</sup> Si la anemia es de origen ferropénico puede afectar el corazón disminuyendo la capacidad de contracción miocárdica y el oxígeno disponible para la fosforilación oxidativa.

Un estudio realizado por Groenveld et al. en 2008 que contó con la participación de aproximadamente 150.000 pacientes con falla cardíaca, encontró que la prevalencia de anemia era de 37,2%.<sup>13</sup> Otro estudio con objetivos similares, desarrollado por Cleland et al. en 2016 en Reino Unido, en el cual participaron 4.456 pacientes diagnosticados con falla cardíaca, reportó una prevalencia de anemia en el 33% de ellos.<sup>13</sup> De acuerdo con esto, podemos asumir que la anemia es una condición altamente frecuente en pacientes con falla cardíaca, pudiendo representar grandes inconvenientes para la salud pública.

La prevalencia de anemia es mayor en pacientes con falla cardíaca avanzada y oscila en un rango entre 37%-73%.<sup>13</sup> La anemia actúa como un indicador de la gravedad de la falla cardíaca y tiene mal pronóstico, lo cual se constata al observar que las causas generales de hospitalización fueron mayores en pacientes con anemia que sin anemia (64,1% vs 37,4%), las causas asociadas a falla cardíaca presentaron el mismo comportamiento (13,7% vs 9,4%).<sup>19,34</sup>

En una investigación realizada en San Francisco, California, por Ambrosy et al. en el año 2019, se realizó seguimiento a pacientes mayores de 65 años con falla cardíaca para determinar la mortalidad de estos; como resultado obtuvieron que la tasa de mortalidad en pacientes con anemia fue de 18,2% en contraste con los que no la presentaron que fue de 17,5%, lo que nos permite deducir que la diada falla cardíaca-anemia agrava la expectativa de vida y el futuro de estas personas.<sup>34</sup>

En 2019 en Bangladesh, Karim et al. investigaron pacientes con falla cardíaca y encontraron que la prevalencia de anemia era de 64,8%, y la fracción de eyección era de aproximadamente 39,7% en pacientes con anemia, en contraste con los pacientes que no padecían esta alteración que fue de 36%.<sup>35</sup>

Concluyendo, tanto la anemia como el déficit de hierro se pueden manifestar de manera independiente, no obstante, es muy frecuente encontrar dichos cambios como antecedentes de base en pacientes con diagnóstico de falla cardíaca.

#### *Impacto del déficit de hierro*

En el mismo estudio citado anteriormente de Bekfani et al. se evidenció que los pacientes con deficiencia de hierro tuvieron un peor desempeño en la prueba de caminata de 6 minutos, hicieron menor ejercicio en la prueba de función cardiopulmonar y presentaban menor índice de masa muscular en ambos miembros inferiores. Con el uso de la escala de calidad de vida del EuroQoL (Cuestionario de 5 dimensiones EuroQoL) la percepción de la calidad de vida era menor.<sup>29</sup>

Rineau et al. en 2018 diseñaron un modelo en ratón con deficiencia de hierro sin anemia, para evaluar el papel de este ion en la función cardíaca, al realizar una prueba de natación intentando conocer la integridad de la actividad muscular encontraron que estos se cansaban con rapidez. También idearon una prueba en la que debían correr durante 30 minutos teniendo como objetivo estimular los músculos con metabolismo oxidativo como el corazón, los cuales poseen una gran cantidad de mitocondrias.<sup>36</sup> Después del tratamiento con hierro, se observó que el rendimiento mejoraba, lo que permite inferir que tratamientos para reponer los depósitos de hierro pueden ser muy provechosos al ayudar a recuperar parte de la función cardíaca.

Naito et al. en 2017, experimentaron con modelos animales y encontraron que déficits severos de hierro favorecían el remodelamiento cardíaco por medio de hipertrofia ventricular, fibrosis y disfunción en diástole.<sup>37</sup> Este diagnóstico hace más severa la enfermedad porque empeora la clasificación NYHA y aumenta la frecuencia de hospitalizaciones y el riesgo de muerte en estos pacientes.<sup>38</sup>

La anemia se relaciona con intolerancia al ejercicio porque en este estado hay un suministro insuficiente de oxígeno a los tejidos o uso inadecuado de oxígeno por las células musculares durante la actividad física secundario a disfunción mitocondrial o irrigación escasa.<sup>29</sup> Se han encontrado modelos animales en los que la anemia ferropénica conlleva a cardiomegalia, hipertrofia ventricular, fibrosis y falla cardíaca sintomática;<sup>39</sup> en seres humanos, las alteraciones que se pueden hacer manifiestas durante un ecocardiograma son hipertrofia del ventrículo izquierdo y adelgazamiento del tabique interventricular y la pared posterior junto a los músculos papilares.<sup>40</sup>

#### *Manejo de la deficiencia de hierro y sus beneficios*

Al momento de elegir entre administración oral o intravenosa (IV) se tienen en cuenta los niveles de hemoglobina, el tiempo en que se espera obtener un efecto correctivo, tolerancia oral al hierro y la presencia de otras enfermedades que puedan afectar la absorción del suplemento.<sup>41</sup>

Para la administración oral de hierro este se usa en forma de sal ferrosa, pero presenta como desventaja grandes barreras como la perturbación de la absorción intestinal por inflamación de la mucosa y disminución de la irrigación del tejido, la poca adherencia de los pacientes a la dosificación por los incómodos efectos gastrointestinales adversos que ocasiona y su incapacidad para surtir un efecto rápido;<sup>41-42</sup> situaciones que hacen de esta opción algo ineficaz, pero por su bajo costo frecuentemente empleada.<sup>13,16,42</sup>

Zdravkovic et al. en 2019 realizaron un estudio en el que

evaluaban el efecto de la administración de hierro oral como suplemento en pacientes con falla cardíaca, donde encontraron que había cambios importantes como un aumento de los niveles de hemoglobina, un mejoramiento en la clasificación funcional de la NYHA y en la prueba de la caminata en 6 minutos.<sup>43</sup>

A diferencia de la presentación oral, el hierro IV evita los problemas de malabsorción y poca adhesión, lo que se evidencia en los aumentos significativos en los valores de hemoglobina que presentan los pacientes, una disminución en la gravedad de la falla según la escala de la NYHA, una mayor tolerancia y resistencia al ejercicio y una mejor percepción de la calidad de vida; se recuperan con rapidez los depósitos intracelulares de hierro y disminuye el número de visitas hospitalarias.<sup>13-14,23,33,41,44</sup> Sin embargo, una revisión sistemática por Avni et al. en 2015 determinó que la administración puede tener efectos adversos como hipotensión, anomalías hidroelectrolíticas, hipofosfatemia, reacciones cutáneas, entre otros.<sup>45</sup>

La mortalidad en pacientes que presentaban falla cardíaca acompañada de déficit de hierro o anemia era mayor en aquellos que no estaban recibiendo el tratamiento indicado con un porcentaje de 23,6% que en aquellos que recibieron el tratamiento de forma oral con un porcentaje de 22,4% y aquellos que lo recibieron IV con un porcentaje de 18,5%.<sup>3</sup> Beck-da-Silva et al. en 2013 realizaron un estudio para determinar las diferencias entre el uso de hierro isomaltoside IV y hierro oral, en el que encontraron que la saturación de transferrina aumentaba de forma más notable en el primer grupo.<sup>46</sup> Esto muestra que la dosificación intravenosa parece ser la decisión más acertada al momento de elegir una opción de tratamiento.

Es importante saber que la dosis efectiva para el hierro intravenoso es de 1000 mg, sin embargo, en la mayoría de los centros médicos se da una dosis más baja que se relaciona con menores efectos, que traduce en un restablecimiento ineficaz de los depósitos de hierro y un mantenimiento en sus niveles.<sup>47</sup> En pacientes con falla cardíaca con reducción de la fracción de eyección se recomienda la administración de hierro intravenoso puesto que al ser un estadio avanzado de la enfermedad tienen altos niveles de hepcidina y absorción disminuida que hacen la terapia oral inefectiva.<sup>37</sup>

Las guías de la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC) y la Heart Failure Society of America (HFSA) del año 2017 incluyen el tratamiento con hierro intravenoso con el objetivo de mejorar la función cardíaca y la calidad de vida. La Sociedad Cardiovascular Canadiense (CSS) y la Fundación Nacional del Corazón de Australia también apoyan el uso de hierro intravenoso para el control de los síntomas y de la calidad de vida.<sup>16</sup>

En un metaanálisis del año 2012, Avni et al. encontraron que el uso de hierro intravenoso mejoró la fracción de eyección, la clasificación de la NYHA, la calificación de la calidad de vida por los pacientes y la resistencia al ejercicio evaluada en la prueba de la caminata de 6 minutos, en aquellos que poseían falla cardíaca y déficit de hierro.<sup>11</sup> En otro estudio de características similares del año 2018, Anker et al. encontraron que los pacientes que recibían carboximaltosa férrica intravenosa presentaban una reducción en las causas de hospitalización tanto cardiovasculares como generales.<sup>11,14,32</sup> Por otro lado, Zhou et al. sugieren que la administración de hierro reduce la tasa de hospitalizaciones relacionadas con empeoramiento de la falla cardíaca pero no posee efecto en las hospitalizaciones por causas generales.<sup>48</sup>

En 2016, Nuñez et al. administraron 1000 mg de carboximaltosa férrica a pacientes con falla cardíaca, posteriormente usaron resonancia magnética cardíaca T2; al concluir el estudio encontraron que mejoraba la clasificación de la NYHA, se revertía en un 50% la remodelación ventricular y la prueba de caminata en 6 minutos aumentaba.<sup>45</sup> La Sociedad Europea de Cardiología aprobó que el tratamiento para el déficit de hierro fuera la carboximaltosa férrica por vía intravenosa, debido a que esta llega de forma más directa a la médula ósea y no presenta tanto riesgo inmunológico;<sup>4,41,49</sup> también es preferible ya que disminuye el número de sesiones necesarias para completar el tratamiento y permite el ingreso controlado de hierro a los macrófagos, disminuyendo la fracción circulante de hierro iónico libre.<sup>9</sup>

Bourguignon et al. en el año 2019 administraron a pacientes con falla cardíaca carboximaltosa férrica vía IV de los cuales el 35% tenía una clasificación NYHA II y el 63% una clasificación NYHA III, luego de un año, el 4,5% tenía una clasificación I, el 56,2% tenía una clasificación II, el 26% una clasificación III y el 2,3% una clasificación IV. Esto contrasta con los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento, de los cuales 44,1% eran de clasificación III, 7,2% eran de clasificación IV, 30,4% eran de clasificación II y 0,6% eran de clasificación I, en este mismo estudio, se estimaba que podrían morir el 11% de los pacientes con tratamiento y el 17,6% de aquellos que no fueron tratados.<sup>38</sup> Con lo anterior se puede demostrar que el tratamiento con hierro puede mejorar en gran medida la sintomatología de los pacientes con falla cardíaca y modificar los índices de mortalidad, siempre y cuando esté indicado.

Entre los medicamentos disponibles para tratar la deficiencia de hierro se encuentra la sacarosa de hierro, que aumenta el consumo máximo de oxígeno con poco más de 4 meses de administración a una dosis de 1.433 mg junto a un descenso en la clase funcional de la NYHA en un estudio efectuado por Okonko et al. en 2008.<sup>6,15</sup> Continuando en esta dirección, en

el año 2015, Toblli et al. suministraron dosis intravenosas de 1000 mg del mismo medicamento durante 5 semanas luego de las cuales reportaron una mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una reducción en la clase funcional de la NYHA, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en el estudio realizado 7 años atrás.<sup>6,15</sup> Comparando los efectos de la sacarosa de hierro y la carboximaltosa férrica, esta última mostró mejores índices de calidad de vida.<sup>9</sup>

El péptido natriurético atrial, también conocido como NT-proBNP, es una sustancia producida por el corazón que ayuda a confirmar sospechas diagnósticas de insuficiencia cardíaca y a determinar el pronóstico en estos pacientes. Acerca de este, Toblli et al. reportaron en 2007 que posterior a una terapia de 6 meses con sacarosa de hierro los valores del péptido tendían a disminuir, lo que permitiría especular que el tratamiento con hierro intravenoso puede mejorar la función cardíaca.<sup>9</sup>

Los suplementos férricos más usados en el presente son la carboximaltosa férrica y la sucrosa de hierro, con el uso de ambos se ha evidenciado una mejora en aspectos tales como la mortalidad, la percepción de la gravedad de la enfermedad por los pacientes, resistencia al ejercicio y la tasa de hospitalizaciones relacionadas con episodios cardiovasculares.<sup>12,21</sup> Bolger et al. en el 2006 demostraron en un estudio con pacientes anémicos a los que se les administró sucrosa de hierro intravenosa durante 12-17 días que después de aproximadamente 3 meses de seguimiento había una mejoría en los niveles sanguíneos de hierro, ferritina, saturación de transferrina y hemoglobina, mejoró la clasificación NYHA, la percepción de calidad de vida y la prueba de la caminata en 6 minutos.<sup>27</sup> El hierro dextrán, la sucrosa de hierro y el gluconato ferroso son otros suplementos intravenosos que se usan con frecuencia, de los cuales no se cuenta con suficientes datos acerca de su eficacia o de la seguridad al usarlos, sin embargo, por el alto contenido en carbohidratos pueden generar reacciones anafilácticas.<sup>20</sup>

El tratamiento de la anemia dependiente de hierro en pacientes con falla cardíaca presenta múltiples ventajas como una llegada de oxígeno adecuada e impide la apoptosis por isquemia de los cardiomiocitos y retrasa la remodelación ventricular.<sup>43</sup> En la actualidad, Martens et al. están realizando un ensayo clínico con el objetivo de estudiar los efectos de la carboximaltosa de hierro IV con la hipótesis de que este tratamiento contribuya a revertir la remodelación cardíaca y si este tratamiento puede mejorar la contracción celular en experimentos in vivo.<sup>25</sup>

Una desventaja de las terapias mencionadas anteriormente es que fueron pensadas para el tratamiento de la anemia, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos que tengan como tejido diana el miocardio;<sup>21</sup> la hepcidina puede

ser un objetivo blanco puesto que su aumento considerable durante la enfermedad impide la absorción del hierro, se está trabajando en medicamentos anti-hepcidina que podrían aumentar la disponibilidad de hierro y facilitar la absorción de hierro oral.<sup>27</sup>

## Conclusiones

Entre las comorbilidades que se presentan con mayor frecuencia en la falla cardíaca está el déficit de hierro independiente de los niveles de hemoglobina, factor de gran importancia porque implica en la mayor parte de los casos un desenlace desfavorable y una corta esperanza de vida.

Es por esto que se deben establecer guías claras en el manejo terapéutico que deben recibir estos pacientes, teniendo en cuenta que el tratamiento de la deficiencia de hierro puede mejorar ciertas condiciones de la falla cardíaca, con lo que se le puede otorgar a los pacientes un pronóstico más alentador.

## Referencias bibliográficas

1. Lima LF, Barbosa F Júnior, Simões MV, Navarro AM. Heart failure, micronutrient profile, and its connection with thyroid dysfunction and nutritional status. *Clin Nutr.* 2019; 38(2):800-05. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.030
2. Jameson JL, editor. *Harrison's principles of internal medicine.* 20. Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018; volumen 2
3. Jacob C, Altevers J, Barck I, Hardt T, Braun S, Greiner W. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia. *ESC HEART FAILURE.* 2019; 6:840-55. doi: 10.1002/ehf2.12485
4. Rognoni C, Gerzeli S. Ferric carboxymaltose for patients with heart failure and iron deficiency in Italy: cost-effectiveness and budget impact. *J Comp Eff Res.* 2019;8(13):1099-110. doi: 10.2217/ce-2019-0074
5. Dereli S, Bayramoğlu A, Özer N, Cerşit S, Kaya A, Özbilen M. Evaluation of left atrial volume and function by real time three dimensional echocardiography in anemic patients without overt heart disease before and after anemia correction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(9):1619-626. doi: 10.1007/s10554-019-01609-6
6. Yardany R, Méndez EY, Caicedo DS, Fernández KE, Reyes SL, Manrique MD, et al. Eficacia y seguridad del uso de hierro en el tratamiento de la falla cardíaca: revisión sistemática. *Rev Colomb Cardiol.* 2019; 26(4):185-97. Doi: 10.1016/j.rccar.2018.10.013
7. De Las Nieves MA. Should oral iron be dismissed in patients with heart failure? *BMJ Evid Based Med.* 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1136/bmjebm-2019-111198.
8. Mistry R, Hosoya H, Kohut A, Ford P. Iron deficiency in heart failure, an underdiagnosed and undertreated condition during hospitalization. *Ann Hematol.* 2019; 98(10): 2293-297. doi: 10.1007/s00277-019-03777-w
9. Arias-Barrera C, Palacios-Ariza MA, Pradilla I, Alvarez-Moreno C. A cohort study of two intravenous treatments for iron deficiency in patients with heart failure. *Acta Cardiol.* 2019;1-8. doi: 10.1080/00015385.2019.1639270
10. Sánchez EM, Vera CY, Navas CM, Ortiz SD, Rodríguez C, Vargas DM, et al. Validación para Colombia del cuestionario para la "medición de la capacidad funcional en pacientes con falla cardíaca". *Rev Colomb Cardiol.* 2018;25(6):356-65. doi: 10.1016/j.rccar.2018.04.004
11. Sutil-Vega M, Rizzo M, Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography.* 2019;36(3):585-94. doi: 10.1111/echo.14271
12. Arora H, Sawhney JPS, Mehta A, Mohanty A. Anemia profile in patients with congestive heart failure a hospital based observational study. *Indian Heart J.* 2018;70 (Suppl 3):S101-S104. doi: 10.1016/j.ihj.2018.06.017
13. Pfister O. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. In: Feldman DS, Mohacsi P, editores. *Heart Failure* [Internet]. Cham: Springer; 2019 [consultado el 22 de abril de 2020]. p. 171-8. (Cardiovascular medicine). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-98184-0\\_12](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-98184-0_12)
14. Hubert M, Gaudriot B, Biedermann S, Gouezec H, Sylvestre E, Bouzille G, et al. Impact of Preoperative Iron Deficiency on Blood Transfusion in Elective Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(8):2141-150. doi: 10.1053/j.jvca.2019.02.006
15. Zusman O, Itzhaki Ben Zadok O, Gaftor-Gvili A. Management of Iron Deficiency in Heart Failure. *Acta Haematol.* 2019;142(1):51-56. doi: 10.1159/000496822
16. Nikolaou M, Chrysohoou C, Georgilas TA, Giamouzis G, Giannakoulas G, Karavidas A, et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *Eur J Intern Med.* 2019;65:17-25. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.011
17. Sirbu O, Sorodoc V, Jaba IM, Floria M, Stoica A, Profire L, et al. The Influence of Cardiovascular Medications on Iron Metabolism in Patients with Heart Failure. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7). pii: E329. doi: 10.3390/medicina55070329

18. Lakhal-Littleton S. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function. *Free Radic Biol Med.* 2019; 133:234-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.010
19. Magrì D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin.* 2019;15(3):359-69. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.005
20. Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, Oudit GY. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 Jul 1;1865(7):1925-937. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.030
21. Lakhal-Littleton S. Iron Deficiency as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019;12(3). pii: E125. doi:10.3390/ph12030125
22. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):910-19. doi: 10.1002/ehf.1154
23. Adlbrecht C. Intravenous iron therapy for patients with heart failure: expanding body of evidence. *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):581-83. doi:10.1002/ehf2.12490
24. Lupu M, Tudor DV, Filip GA. Influence of mitochondrial and systemic iron levels in heart failure pathology. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):647-59. doi: 10.1007/s10741-019-09788-z
25. Martens P, Dupont M, Dauw J, Somers F, Herbots L, Timmermans P, et al. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail.* 2019. doi: 10.1002/ehf2.12503
26. Kumar V, A AK, Sanawar R, Jaleel A, Santhosh Kumar TR, Kartha CC. Chronic Pressure Overload Results in Deficiency of Mitochondrial Membrane Transporter ABCB7 Which Contributes to Iron Overload, Mitochondrial Dysfunction, Metabolic Shift and Worsens Cardiac Function. *Sci Rep.* 2019;9(1):13170. doi:10.1038/s41598-019-49666-0
27. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018;138(1):80-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
28. Vela D. Keeping heart homeostasis in check through the balance of iron metabolism. *Acta Physiol (Oxf).* 2019:e13324. doi: 10.1111/apha.13324.
29. Bekfani T, Pellicori P, Morris D, Ebner N, Valentova M, Sandek A, et al. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(2):203-11. doi: 10.1007/s00392-018-1344-x
30. Bakogiannis C, Briasoulis A, Mouselimis D, Tsarouchas A, Papageorgiou N, Papadopoulos C, et al. Iron deficiency as therapeutic target in heart failure: a translational approach. *Heart Fail Rev.* 2019. doi:10.1007/s10741-019-09815-z
31. González-Costello J, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):206. doi:10.1186/s12872-018-0942-x
32. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Fach A, Backhaus T, Bruder O, et al. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(1):93-100. doi:10.1007/s00392-018-1327-y
33. Paterek A, Kępska M, Sochanowicz B, Chajduk E, Kolodziejczyk J, Polkowska-Motrenko H, et al. Beneficial effects of intravenous iron therapy in a rat model of heart failure with preserved systemic iron status but depleted intracellular cardiac stores. *Sci Rep.* 2018;8(1):15758. doi: 10.1038/s41598-018-33277-2
34. Ambrosy AP, Gurwitz JH, Tabada GH, Artz A, Schrier S, Rao SV, et al: RBC HEART Investigators. Incident anaemia in older adults with heart failure: rate, aetiology, and association with outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5(4):361-69. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz010
35. Karim R, Cader FA, Haq MM, Sultana N, Hussain M, Khandoker F. Prevalence of anaemia among patients with heart failure in a tertiary care cardiac centre of Bangladesh. *J Invasive Clin Cardiol.* 2019; 1(1): 9-14. doi: 10.5830/CVJA-2015-021
36. Rineau E, Gaillard T, Gueguen N, Procaccio V, Henrion D, Prunier F, et al. Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *Int J Cardiol.* 2018; 266:206-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.021
37. Beale AL, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2019;6(1):e001012. doi:10.1136/openhrt-2019-001012
38. Bourguignon S, Faller M, Champs FO, Moutier H,

Levesque K, Caranhac G, et al. Budget impact of intravenous ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in France. *ESC Heart Fail.* 2019;6(3):559-69. doi: 10.1002/ehf2.12432

39. Kobak KA, Radwańska M, Dziegala M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W, et al. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):269-77. doi:10.1007/s10741-018-9738-4

40. Schwartz AJ, Converso-Baran K, Michele DE, Shah YM. A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling. *J Biol Chem.* 2019;294(41):14991-15002. doi: 10.1074/jbc.RA119.009578

41. Malfatto G, Frisinghelli A, Ambrosetti M, La Rovere MT, Motta I, Passaretti B, et al. Iron deficiency from the standpoint of cardiac rehabilitation: novel therapeutic opportunities. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2019; 89(3). doi: 10.4081/monaldi.2019.1118

42. Meier R, Keizer E, Rosemann T, Markun S. Indications and associated factors for prescribing intravenous iron supplementation in Swiss general practice: a retrospective observational study. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20127. doi: 10.4414/smww.2019.20127

43. Zdravkovic SC, Nagorni SP, Cojbasic I, Mitic V, Cvetkovic P, Nagorni I, et al. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplemented therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J Int Med Res.* 2019;47(7):3179-189. doi:10.1177/0300060519847352

44. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10187):2201-212. doi:10.1016/S0140-6736(18)32555-8

45. Bruno ML, Rocha MD, Gonzalo JL, Cunha MD, Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure. *JACC.* 2018; 71 (7). 782-93. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.027.

46. Martin-Malo A, Borchard G, Flühmann B, Mori C, Silverberg D, Jankowska EA. Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):241-53. doi: 10.1002/ehf2.12400

47. Martens P, Minten L, Dupont M, Mullens W. The importance of dose optimisation in the treatment of iron deficiency in heart failure. *Acta Cardiol.* 2019; Jun:1-5. doi: 10.1080/00015385.2019.1625554.

48. Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron Supplementation

Improves Cardiovascular

Outcomes in Patients with Heart Failure. *Am J Med.* 2019;132(8):955-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.02.018

49. Mini P, Marc B, Fabien S, Chuzeville M. Prevalence of iron deficiency in patients aged 75 years or older with heart failure. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15:682-86. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.11.005

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Yulis Fernanda Lobo Salas, Calle 78B N 72°A-109, Medellín, Colombia. E-mail: [yulis.lobo@upb.edu.co](mailto:yulis.lobo@upb.edu.co)

**Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.**



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).