



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 52. 2023
Suplemento 5

Versión electrónica:

ISSN 1666-5694

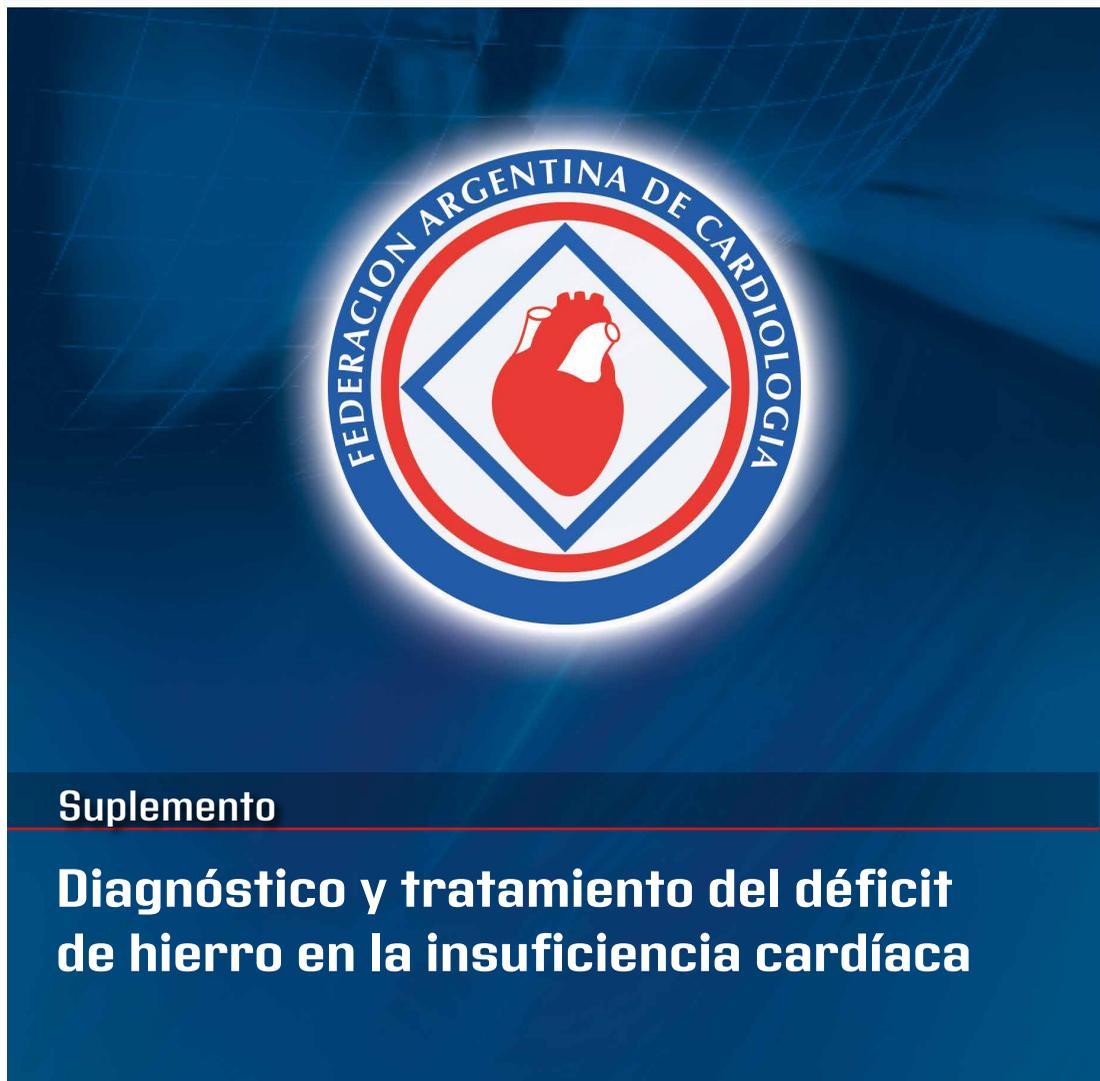
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:

ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología, adhiere
a los principios éticos
del Grupo Heart.

Recomendaciones conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de FAC - Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de SAC

Coordinadores: Cecilia Moris (FAC); Adrián Lescano (SAC)

Comité de redacción: Pablo Nasca (FAC); Stella M Pereiro González (SAC); Luis Lema (FAC); Paula Perez Terns (SAC); Elisa Cerri (FAC); Julieta Soricetti (SAC); Daniela García Brasca (FAC); José Luis Barisani (SAC); Juan Pablo Escalante (FAC); Nicolás Caruso (SAC).

Comité de revisión: Eduardo R Perna (FAC); Alberto Fernández (SAC); Diego Echazarreta (FAC); Alfredo Hirschson Prado (SAC)



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Autoridades de la Revista

Editor Jefe

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editor Asociado

- Eduardo R Perna
Instituto de Cardiología J. F. Cabral - Corrientes

Editores Eméritos

- Fernando de la Serna (1970-1975) †
- Carlos Baudino (1982-1985) †
- Luis Guzmán (2005-2010)
- Horacio Cingolani (1975-1976) †
- Raúl Breglia (1985-2005)
- Héctor Lucas Luciardi (2010-2021) †
- Osvaldo Robiolo (1976-1982) †

Editores Asociados por Áreas Temáticas

Cardiopatía Isquémica - Intervenciones

Percutáneas
Stella M Macín
Hugo Ramos

Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión

Pulmonar
Eduardo R Perna
Lilia L. Lobo Márquez

Imágenes Cardíacas

Aldo Prado
Jorge Camilletti

Arritmias y Electrofisiología

José Luis Serra
Francisco Femenia

Cardiopatías Congénitas - Cardiología

Pediátrica
Sandra Romero
Sofía Berman

Miocardiopatías

Carlos Dumont
Javier Courtis

Epidemiología – Factores de riesgo –

Prevención Cardiovascular
Ricardo López Santi
Gustavo Cerezo

Valvulopatías

Miguel Tibaldi
Jorge Parras

Informática – Tecnología

Roberto Lombardo
Armando Pacher

Comité Editorial Nacional

- | | | |
|--|--|---|
| Luis Aguinaga
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Eduardo Escudero
<i>UNLP-Universidad Nacional de La Plata</i> | Raúl Ortego
<i>UNM- Universidad Nacional de Mendoza</i> |
| Raúl Altman
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Fernando Faccio
<i>UNL-Universidad Nacional del Litoral</i> | Jorge Pasca
<i>UBA-Universidad de Buenos Aires</i> |
| Carlos Becker
<i>UNL-Universidad Nacional del Litoral</i> | Eduardo Farías
<i>UNN-Universidad Nacional del Nordeste</i> | Sergio V. Perrone
<i>UCA-Universidad Católica Argentina</i> |
| Juan Beloscar
<i>UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe</i> | Gabriela Feldman
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Ricardo Pichel
<i>UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires</i> |
| Mario Bendersky
<i>UNC-Universidad Nacional de Córdoba</i> | Arturo Fernández Murga
<i>Instituto de Cardiología. Tucumán</i> | Domingo Pozzer
<i>Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes</i> |
| Julio Bono
<i>Sanatorio Allende. Córdoba</i> | Jorge Garguichevich
<i>Hospital Privado de Rosario</i> | José Luis Ramos
<i>Hospital Privado de Rosario</i> |
| Edmundo Cabrera Fisher
<i>CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires</i> | Emilio Kuschnir
<i>Córdoba</i> | Alberto Robredo
<i>Hospital Público Materno Infantil. Salta</i> |
| Eduardo Conci
<i>Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba</i> | Hugo Londero
<i>Sanatorio Allende. Córdoba</i> | Ricardo Ronderos
<i>UNLP-Universidad Nacional de La Plata</i> |
| Daniel Corsiglia
<i>UNLP-Universidad Nacional de La Plata</i> | Alberto Lorenzatti
<i>Instituto Médico DAMIC. Córdoba</i> | José Sala
<i>Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba</i> |
| Carlos Cuneo
<i>Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta</i> | Felipe Martínez
<i>UNC-Universidad Nacional de Córdoba</i> | Alberto Sampaolesi
<i>UCC-Universidad Católica de Córdoba</i> |
| Sergio Chaín
<i>Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán</i> | José Milei
<i>UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires</i> | Felipe Somoza
<i>Hospital Materno Neonatal. Córdoba</i> |
| Rafael Díaz
<i>ECLA-Estudios Clínicos de Latinoamérica</i> | Juan Muntaner
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Walter Stoerman
<i>CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad</i> |
| Adrián D'Ovidio
<i>UCC-Universidad Católica de Cuyo</i> | Marcelo Orias
<i>Yale University, New Haven, USA</i> | |



MonoFer[®]
derisomaltosa férrica

**CORRECCIÓN DEL HIERRO
EN UNA VISITA**



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon <i>Mount Sinai Hospital. New York, USA</i>	Valentín Fuster <i>School of Medicine at Mount Sinai New York, USA</i>	Alberto Morganti <i>University of Milan, Italia</i>
Adrián Baranchuk <i>Canadá</i>	Mario García <i>Montefiore Medical Center-Albert Einstein College of Medicine, NYC, USA</i>	Manlio Márquez Murillo <i>México</i>
Josep Brugada <i>Hospital Clinic. Barcelona, España</i>	Carlos García Guevara <i>Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La Habana, Cuba</i>	Natesa Pandian <i>Tufts Medical Center - Boston, USA</i>
Alain Carpentier <i>Free University of Brussels, ULB Belgium</i>	Mario González <i>Milton S. Hershey Medical Center Penn State Health, USA</i>	Andrés Pérez Riera <i>Fundação do ABC Faculdade de Medicina, São Paulo, Brasil</i>
Juan Chachques <i>Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, France</i>	Juan Carlos Kaski <i>Inglaterra</i>	Leonard Reisen <i>Israel</i>
Mario Cazzaniga <i>España</i>	Vicente Lahera <i>Universitat Autònoma de Barcelona, España</i>	Julio Sandoval Zárate <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>
Costantino Costantini <i>Fundación Costantino Costantini Curitiba, Brasil</i>	Robert Lang <i>University of Chicago hospital. Chicago, USA</i>	Julián Segura <i>Hospital 12 de Octubre, Madrid, España</i>
Alejandro De La Sierra <i>University of Barcelona, España</i>	Marco A. Martínez Ríos <i>México</i>	Gianni Tognoni <i>Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italia</i>
Marcelo Di Carli <i>Harvard Medical School, Boston, MA, USA</i>	Carlos Martínez Sánchez <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>	Héctor Ventura <i>University of Queensland New Orleans, USA</i>
Edgardo Escobar <i>Chile</i>		Raúl Weiss <i>Ohio State University, USA</i>

Autoridades Mesa Directiva 2023-2024

Presidente Gerardo Zapata	Secretario Tomás Vita	Tesorero Pablo Garófalo	Vocales Yamina Urrutia Guillermo Cursack Carolina Chacon Juan Pablo Escalante Alejandro Meiriño
Vicepresidente 1° Beder Gustavo Farez	Pro-Secretario Sergio Vissani	Pro-Tesorero Juan Pablo Albisu	
Vicepresidente 2° Diego Echazarreta			

Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

Vol. 52 de 2023

- > N° 1 · 30 de Marzo
- > N° 2 · 30 de Junio
- > N° 3 · 30 de Setiembre
- > N° 4 · 20 de Diciembre

> Suplemento 1

Complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina

> Suplemento 2

Guía 2023 de diagnóstico y tratamiento sobre la fibrilación auricular

> Suplemento 3

Antagonistas mineralocorticoideos en el continuo cardio-nefro-metabólico: rol emergente de la finerenona

> Suplemento 4

Tratamiento de la obesidad desde una perspectiva cardiovascular

> Suplemento 5

Diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca.

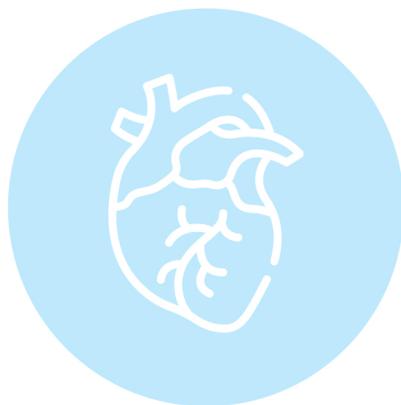
Publicación OFICIAL de la Federación Argentina de Cardiología

Propiedad intelectual N° 157282

Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com

Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / Editor: daniel.piskorz@hotmail.com / www.revistafac.org.ar / Diseño: Malí Bernachea / malibernachea@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.



- 1**° en estudiar los efectos a largo plazo* sobre las hospitalizaciones y la muerte cardiovascular .¹
- 1**° en demostrar la seguridad a largo plazo* (EA e infecciones)¹
- 1**° con una amplia población de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC-FEr)¹
- 1**° en estudiar dosis elevadas, hasta un máximo de 2.000 mg en infusión única¹

IRONMAN fue financiado por la Fundación Británica del Corazón (subvención CS/15/1/31175) y Pharmacosmos. Pharmacosmos proporcionó suministros de Monofer y apoyó el ensayo con una subvención adicional sin restricciones. El National Health Service Greater Glasgow and Ckydey la Universidad de Glasgow fueron copatrocinadores del ensayo.

* >1 año, 2.7 seguimiento/años

1. Kalra PR, et al. *Lancet*. 2022

IRONMAN- Resultados: El criterio de valoración compuesto de hospitalizaciones recurrentes y muerte CV en IC ¹⁻²

RRR*

18%

de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular con Monofer frente al tratamiento standard (p=0,07)

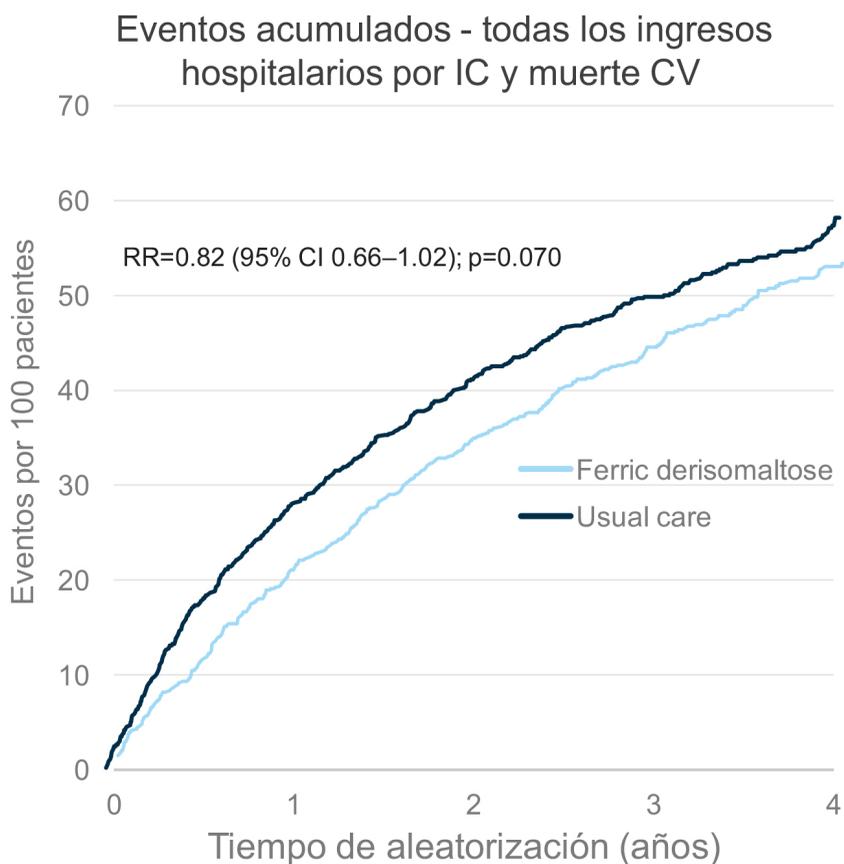


2.7

AÑOS

Seguimiento ¹

* RRR= Reducción del riesgo relativo



Recomendaciones conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de FAC- Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de SAC

Coordinadores: Cecilia Moris (FAC)^{1,3}; Adrián Lescano (SAC)^{2,4}

Comité de redacción:

Pablo Nasca (FAC)^{1,5}; Stella M Pereiro González (SAC)^{2,6}; Luis Lema (FAC)^{1,7}; Paula Perez Terns (SAC)^{2,8}; Elisa Cerri (FAC)^{1,9}; Julieta Soricetti (SAC)^{2,10}; Daniela García Brasca (FAC)^{1,11}; José Luis Barisani (SAC)^{2,12}; Juan Pablo Escalante (FAC)^{1,13}; Nicolás Caruso (SAC)^{2,14}.

Comité de revisión:

Eduardo R Perna (FAC)^{1,15}; Alberto Fernández (SAC)^{1,16}; Diego Echazarreta (FAC)^{1,17}; Alfredo Hirschson Prado (SAC)^{2,18}

1 Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Federación Argentina de Cardiología. 2 Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Sociedad Argentina de Cardiología. 3 Departamento de insuficiencia cardíaca del Centro Integral de Arritmias de Tucumán, Tucumán MTFAC. 4 Departamento de Cardiología, Sanatorio de la Trinidad Quilmes, Centro Gallego, Buenos Aires MTSAC. 5 Centro Privado de Cardiología, Tucumán MTFAC. 6 Área de docencia Sección Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de SAC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC. 7 Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL de Córdoba, Córdoba MTFAC. 8 Sanatorio Dupuytren, Ciudad Autónoma de Buenos Aires MTSAC. 9 Sanatorio Parque de Rosario, Santa Fe MTFAC. 10 Hospital Carlos G Durand Ciudad Autónoma de Buenos Aires MTSAC. 11 Hospital Italiano de Córdoba. Córdoba. MTFAC. 12 Clínica Adventista Belgrano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC. 13 Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario. MTFAC. 14 Sanatorio de la Trinidad Mitre, Ciudad Autónoma de Buenos Aires MTSAC. 15 División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología JF Cabral, Corrientes. MTFAC. 16 Cardiología, Sanatorio Modelo Quilmes, Buenos Aires. MTSAC. 17 Sección Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Area Cardiovascular, Centro Médico Capital, La Plata. MTFAC. 18 Departamento de Medicina, Hospital "Bernardino Rivadavia", Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 23 de Septiembre de 2023

Aceptado después de revisión

el 7 de Octubre de 2023

www.revistafac.org.ar

Esta toma de posición fue efectuada con una beca irrestricta de Laboratorio Richmond. Los autores declaran que los contenidos de la misma son independientes de dicho patrocinio y se basan en su evaluación imparcial y experta.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoideo

ARN: ácido ribonucleico

ARNI: inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina

BB: Bloqueadores betaadrenérgicos

BNP: Péptido natriurético tipo B

BRA: Bloqueantes del receptor de la angiotensina

CDI: Cardio-desfibrilador implantable

CE: Células epiteliales

CF: Clase funcional de NYHA

COVID: Coronavirus disease

CV: Cardiovascular

DH: Déficit de hierro

DICC: Descompensación de la IC crónica

DM: Diabetes mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DVIA: Disfunción del VI asintomática

ERO: Especies reactivas de oxígeno

EV: Endovenoso

FC: Frecuencia cardíaca

FCM: Carboximaltosa férrica

FDI: Derisomaltosa férrica

Fe: Hierro

FEy: Fracción de eyección

Hb: Hemoglobina
HR: Hazard ratio
IC: Insuficiencia cardíaca
IC95%: Intervalo de confianza del 95%
ICFEI_r: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida (FEVI 41% a 49 %)
ICFE_p: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (FEVI \geq 50%)
ICFE_r: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI \leq 40%)
ICNA: IC de nueva aparición
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IL6: Interleuquina 6
IMC: Índice de masa corporal
iSGLT2: Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
Mb: Mioglobina
MBE: Medicina basada en la evidencia
MCV: Muerte cardiovascular

NNT: Número necesario a tratar
NT-proBNP: Porción amino terminal de BNP
OR: Odds ratio
PCR: Proteína C reactiva
PN: Péptidos natriuréticos
RRR: Reducción de riesgo relativo
SFM: Sistema fagocítico mononuclear
SICA: Síndrome de IC aguda
SRE: Sistema reticuloendotelial
sTfR: Receptor soluble de transferrina
SV: Sacubitrilo / valsartán
TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado
TIBC: Capacidad total de fijación al hierro
TRC: Terapia de resincronización cardíaca
TSAT: Saturación de transferrina
VD: Ventrículo derecho
VI: Ventrículo izquierdo
VO2: Consumo de Oxígeno

ACRÓNIMOS

AFFIRM-AHF: The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure

CONFIRM-HF: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency

EFFECT-HF: Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency

ExplorIRON-CKD: Exploratory single center prospective 12-week comparative double blinded randomized trial of the impact of high-dose iron isomaltoside vs iron carboxymaltose on measures of FGF23, bone metabolism and Hb in patients with Chronic Kidney Disease and iron deficiency.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

FAIR-HF: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency

FERRIC-HF: Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency

FERWON-NEPHRO: Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease

HEART FID: Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency

IRON-CRT: Effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodeling following cardiac resynchronization therapy

IRON HF: Randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia

IRONMAN: Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK

IRONOUT-HF: Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency

KCCQ-12: Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City de 12 ítems

OFFICE-IC-AR: Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Crónica

PHOSPHARE-IDA: Incidence of Hypophosphatemia After Treatment With Iron Isomaltoside/Ferric Derisomaltose vs Ferric Carboxymaltose in Subjects With Iron Deficiency Anaemia

TEMARIO

1. Introducción

2. Epidemiología:

1. Déficit de hierro y anemia en IC e implicancias pronósticas

3. Funciones y regulación del hierro: el papel del hierro en el organismo

1. Metabolismo del Hierro
 1. Distribución
 2. Absorción
 3. Almacenamiento
 4. Regulación

4. Importancia del DH en la fisiopatología de la IC

1. Causas de déficit de hierro
 1. Absorción de hierro reducida
 2. Aumento de la pérdida de hierro
 3. Deficiencia de hierro sistémica versus miocárdica: papel de la activación inflamatoria
2. DH miocárdico
3. Consecuencias biológicas nocivas del DH

5. Diagnóstico del déficit de hierro en la insuficiencia cardiaca

1. Ferritina
2. Saturación de transferrina
3. Ferremia
4. Transferrina
5. Receptor soluble de transferrina (sTfR)
6. Biopsia de médula ósea
7. Puntos clave

6. Tratamiento

1. Efectos del tratamiento con hierro en la insuficiencia cardiaca
2. Agentes estimulantes de la eritropoyetina
3. Hierro oral
4. Hierro parenteral
 1. Evidencias del tratamiento con hierro parenteral en la Insuficiencia Cardíaca crónica
 2. Evidencias del tratamiento con hierro parenteral en la Insuficiencia Cardíaca aguda
 3. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
5. Puntos clave

7. Manejo práctico de la medicación

1. Administración de hierro EV
 1. Indicaciones
 2. Contraindicaciones
2. ¿Dónde realizar el tratamiento?
3. Carboximaltosa férrica
 1. Presentación
 2. Preparación y dosis
 3. Administración
4. Derisomaltosa férrica
 1. Presentación
 2. Preparación y dosis
 3. Administración
5. Hierro sacarosa
6. Algoritmo diagnóstico y terapéutico
7. Advertencias y cuidados

8. Impacto económico

9. Conclusiones

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por elevadas tasas de hospitalización y mortalidad, y a pesar de la terapia convencional óptima, muchos pacientes continúan sintomáticos y con alto riesgo en el seguimiento a largo plazo.

El déficit de hierro (DH) es una comorbilidad importante en la IC, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes ambulatorios, frecuentemente subdiagnosticado y en consecuencia subtratado^{1,2}. Se asocia con mayor mortalidad y morbilidad, e impacta fuertemente en la clase funcional, calidad de vida y hospitalizaciones por IC, independientemente de la presencia o no de anemia³. El hierro es un elemento crítico, no solo para la eritropoyesis y el transporte de oxígeno, sino también para la producción de energía a nivel mitocondrial y en otros procesos celulares. Varios ensayos han establecido la administración de suplementos de hierro parenteral como un complemento importante de la terapia para mejorar el bienestar y el rendimiento físico del paciente y reducir morbilidad, por lo cual las guías de IC recomiendan evaluar el estado del hierro como parte de los exámenes de rutina, para identificar su necesidad^{4,5,6}. El hierro endovenoso (EV), como la carboximaltosa férrica (FCM) y la derisomaltosa férrica (FDM), ha demostrado en ensayos clínicos un efecto clínico superior en comparación con las preparaciones orales de hierro, tanto en pacientes crónicos estables como en aquellos con descompensación aguda reciente⁷.

Estas recomendaciones tienen como objetivo incrementar el conocimiento de esta comorbilidad, su fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Déficit de hierro y anemia en IC e implicancia pronóstica

La IC es una enfermedad altamente prevalente. En EEUU se calcula que 6 millones de personas la padecen y es responsable de 800 000 hospitalizaciones anuales. La mortalidad global a 5 años ronda el 50%⁸. La presencia de comorbilidades empeora su pronóstico y complejiza su manejo, y entre ellas, en los últimos años, han tomado mucha relevancia la anemia y el DH.

En individuos sin IC, para hablar de DH, se debe estar en presencia de un valor de ferritina <30 ug/L y de saturación de transferrina (TSAT) <16%. Pero en la IC, por ser una patología con que cursa con inflamación crónica y por ser la ferritina un reactante de fase aguda, los valores que se consideran son superiores. De esta manera se define DH en IC como ferritina <100 ug/l (déficit absoluto: el hierro corporal total está disminuido) o ferritina entre 100 a 299 ug/l con TSAT <20% (déficit funcional: el hierro corporal total es normal o aumentado, pero no disponible para los tejidos diana debido al secuestro de hierro en la reserva de almacenamiento)⁹.

La prevalencia de DH estimada ronda el 30% al 50% de los pacientes con IC, independientemente de género, etnia o fracción de eyección (FEy)¹⁰. En la IC aguda se ha obser-

vado una prevalencia de alrededor de 80% en el momento de la internación. Esta proporción disminuye a los 30 días luego del tratamiento a 60%, en relación con los cambios en los niveles de marcadores inflamatorios en esta fase^{10,11}.

En un estudio de cohortes de países europeos donde se reunieron 1506 individuos con IC crónica y distintos valores de FEy, se observó una prevalencia de DH del 50% y anemia del 28%. La prevalencia de DH fue mayor en los pacientes con anemia en comparación con los no anémicos (61,2% vs 45,6%, respectivamente). En el análisis multivariado, los predictores de DH fueron: sexo femenino, mayor clase funcional, menor volumen corpuscular medio, mayor nivel de NT pro-BNP y anemia. Luego de un seguimiento de 2 años, aproximadamente el 29% de los pacientes habían fallecido, siendo la presencia de DH un predictor de mortalidad tanto en anémicos como en no anémicos¹².

En otro estudio observacional de 2223 pacientes con IC crónica (principalmente con FEy deprimida), el 17,7% presentaba anemia, sin diferencias en cuanto al género. La población con anemia era más añosa, tenía peor clase funcional, menor índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica, filtrado glomerular y saturación de transferrina (TSAT), así como mayores niveles de porción amino terminal de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y proteína C reactiva (PCR). Luego de 84 meses de seguimiento los pacientes con anemia tuvieron un *hazard ratio* (HR) de 2,164 para eventos que incluían muerte, trasplante o implante de dispositivo de asistencia ventricular. Los datos de metabolismo de hierro estaban disponibles en 674 pacientes. Aquellos con DH tenían niveles más altos de NT-proBNP y PCR. En cuanto a los subgrupos de DH, la deficiencia absoluta se relacionó con eventos en los hombres mientras que la deficiencia funcional se asoció con eventos en las mujeres. En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), la presencia de déficit funcional fue la que se relacionó con mayor incidencia de eventos, a diferencia del déficit absoluto que no tuvo relación con los mismos¹³.

En un meta análisis de 15 estudios con 1877 pacientes con ICFEp, la prevalencia de DH fue de 59%, siendo la deficiencia absoluta de 30% y funcional de 34%. La presencia de DH se correlacionó con peor capacidad funcional, medida por consumo máximo de O₂ (VO_{2max}), test de caminata de 6 minutos y clase funcional (CF NYHA), y peor puntaje en los cuestionarios de calidad de vida. El DH no tuvo relación con la mortalidad u hospitalizaciones por IC¹⁴.

Por lo anteriormente expuesto el DH es una comorbilidad de alta prevalencia en IC, independientemente de la FEy, con impacto en mortalidad, morbilidad y calidad de vida.

3. FUNCIONES Y REGULACIÓN DEL HIERRO: EL PAPEL DEL HIERRO EN EL ORGANISMO

El hierro es un mineral esencial para el funcionamiento normal de muchas enzimas que participan en funciones vitales celulares y orgánicas y también es crucial para la síntesis y degradación de proteínas, lípidos, carbohidratos, ADN y ARN^{14,15}. Es particularmente importante para las células

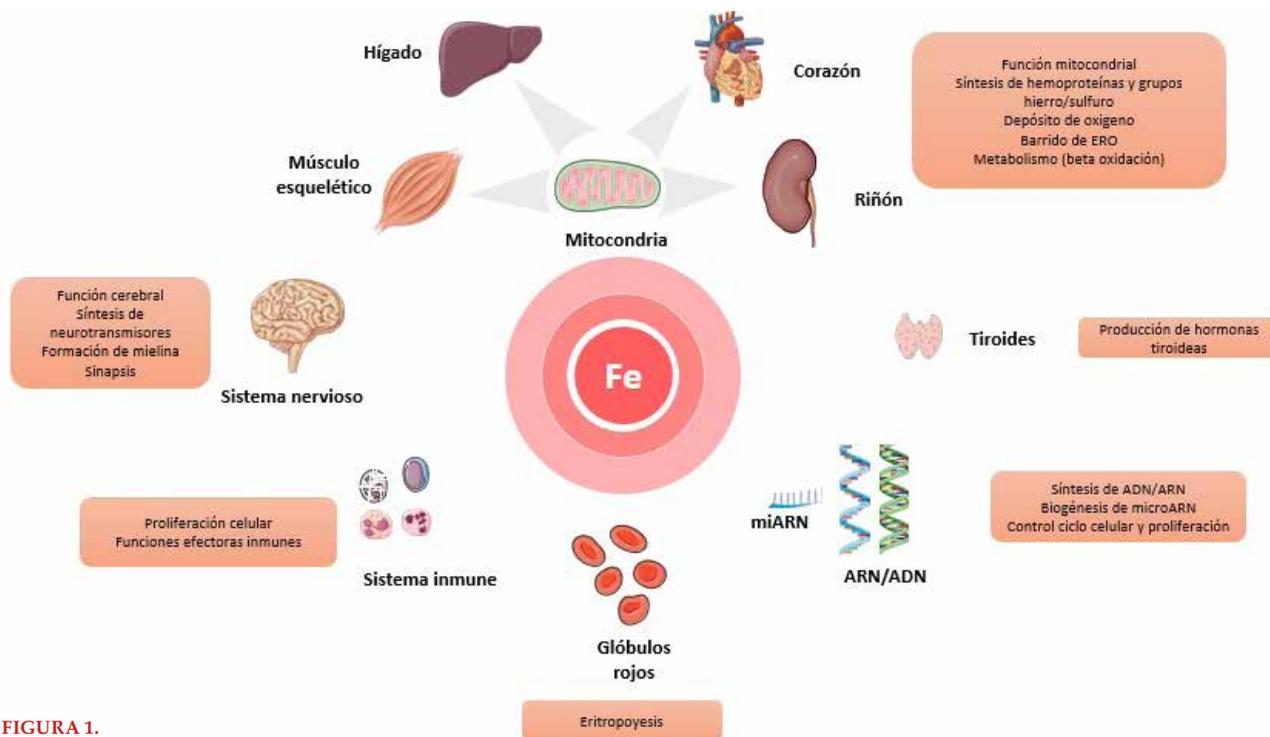


FIGURA 1. Papel del hierro en el organismo.

que tienen alta demanda de energía como cardiomiocitos, hepatocitos, neuronas, células renales y esqueléticas, así como para aquellas con alta actividad mitogénica como las hematopoyéticas e inmunes. Cuando los niveles de hierro son bajos, se reduce la actividad de la cadena respiratoria con menor producción de ATP y la consecuente reducción de la capacidad de ejercicio^{14,16,17,18,19,20,21,22,23} (Figura 1 y Tabla 1).

El hierro puede encontrarse en:

- **Globina-hemo:** proteínas no enzimáticas involucradas en el transporte y almacenamiento de oxígeno [p.ej. hemoglobina (Hb), mioglobina (Mb), neuroglobina] y que, en menor medida, pueden actuar como captadores de radicales libres.
- **Enzimas hemo citocromo:** citocromo a, b, f y c (por ejemplo: sulfito oxidasa, citocromo P450 oxidasas, mieloperoxidasa, peroxidasas, catalasa, óxido nítrico sintasa endotelial, ciclooxigenasa).
- **Enzimas no hemo que contienen hierro:** involucradas en el ciclo del ácido cítrico, como la NADH deshidrogenasa y la succinato deshidrogenasa que también son fundamentales para el metabolismo energético.
- **Enzimas no hemo que no contienen hierro:** pero que requieren hierro como un cofactor para sus actividades catalíticas (por ejemplo: fenilalanina, tirosina, triptófano, y lisina hidroxilasas, factor inducible por hipoxia (HIF) proli y las asparaginil hidroxilasas, ribonucleótido reductasa).
- **Las proteínas no hemo responsables del transporte y almacenamiento de hierro** (p.ej., ferritina, transferrina, haptoglobina, hemopexina, lactoferrina)²⁰.

TABLA 1. Funciones fisiológicas y regulación del hierro

Función
Transporte de oxígeno
Almacenamiento de oxígeno
Biosíntesis de lípidos y colesterol
Detección de oxígeno y regulación de hipoxia.
Síntesis de catecolaminas y neurotransmisores
Defensa del huésped, inflamación y producción de óxido nítrico
Síntesis, replicación y reparación de ADN
Síntesis de colágeno
Transporte de electrones y cadena respiratoria
Defensa antioxidante
Respuesta al estrés oxidativo
Metabolismo de aminoácidos
Biosíntesis de carnitina
Síntesis de hormonas tiroideas
Detoxificación de drogas
Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inflamación y respuesta al estrés oxidativo
Biogénesis de microARN
Función ribosomal y modificación ARN de transferencia
Biosíntesis de Hemo
Apoptosis y transporte de oxígeno en el cerebro
Metabolismo y síntesis de purinas

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; ATP: adenosín trifosfato

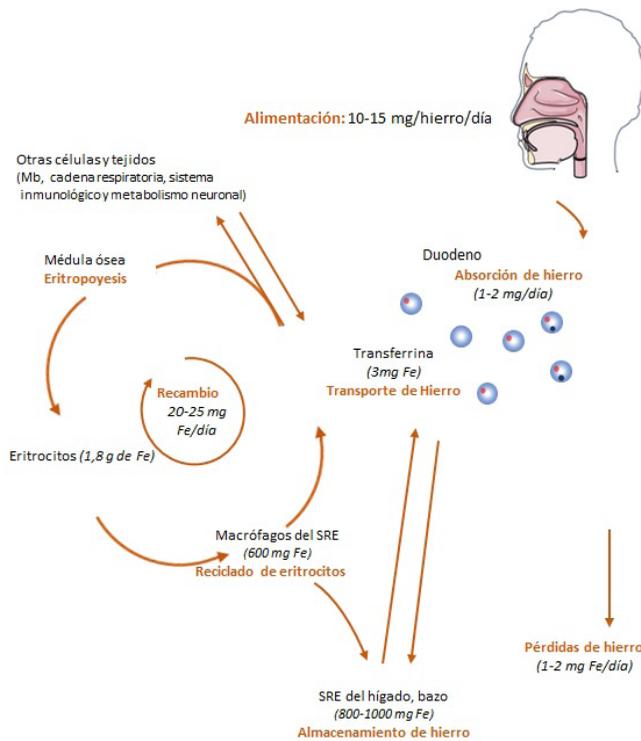


FIGURA 2.

Ciclo biológico del hierro.

El ciclo biológico del hierro está compuesto por dos vías que aseguran su aporte al organismo: la primera permite recuperar el hierro de los hematíes que son destruidos en el sistema fagocítico mononuclear (SFM) del bazo; la segunda es mediante la absorción del hierro ingerido a través del enterocito.

También es fundamental para el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de las células inmunitarias, y para vías efectoras mediadas por células específicas, como parte de la respuesta inmune, como la síntesis del ácido hipocloroso (una especie reactiva de oxígeno que los glóbulos blancos exponen a las bacterias para eliminarlas), que es catalizado por una enzima que contiene un grupo hemo mieloperoxidasa^{17,18,19}.

3.1 Metabolismo del hierro

El ciclo biológico del hierro está compuesto por dos vías que aseguran su aporte al organismo: la primera permite recuperar el hierro de los hematíes que son destruidos en el sistema fagocítico mononuclear (SFM) del bazo; la segunda es mediante la absorción del hierro ingerido a través del enterocito^{17,19} (Figura 2).

3.1.1 Distribución

La cantidad total de hierro en el organismo es en promedio 4-5 g, estando aproximadamente el 65% en forma de Hb, el 4% en Mb, el 1% como compuestos hemo que promueven la oxidación intracelular, el 0,1% combinado con la transferrina en plasma y entre 15-30% almacenado en el sistema reticuloendotelial (SRE) y en células del parénquima hepático principalmente como *ferritina*²⁰.

3.1.2 Absorción

Se produce en el intestino delgado (duodeno y parte superior del yeyuno). La apotransferrina secretada por el hígado llega al duodeno a través del conducto biliar donde se une al hierro libre y a ciertos compuestos de hierro como Hb y Mb de la carne, formando la *transferrina*. Esta molécula es absorbida en las células epiteliales (CE) y luego liberada a los capilares en forma de transferrina plasmática donde circula y puede liberarse en cualquier célula de tejido. La absorción es extremadamente lenta (pocos mg por día), por lo que a pesar de haber enormes cantidades de hierro en los alimentos solo se absorben pequeñas proporciones. Aproximadamente 3-4 mg de hierro están unidos a la transferrina sérica. Este transporte es altamente eficaz y en condiciones normales el recambio de hierro unido a la transferrina se lleva a cabo al menos 10 veces al día^{17,19}. Una dieta equilibrada contiene 5-6 mg de hierro/1000 kcal (12-18 mg hierro total/día), de los que se absorben 1-2 mg. El aumento en la absorción por aumento de la demanda no supera los 3-5 mg/día²⁰. El hierro liberado por descomposición de la Hb de eritrocitos senescentes (20-25 mg/día) se reutiliza; solo se pierden por heces 1-2 mg/día que deben reponerse con la alimentación^{17,20}.

3.1.3 Almacenamiento

En individuos sanos, alrededor del 25% del hierro total del organismo (800-1000 mg) está en depósitos, principalmente en forma de ferritina, en hígado, bazo y músculo esquelético, por lo que la ferritina sérica es un indicador de los depósitos de hierro. La *hemossiderina* es otra proteína de almacenamiento de pequeñas cantidades en bazo y células del SRE. La proporción de hierro almacenado de esta forma aumenta en condiciones de sobrecarga de hierro como hemocromatosis hereditaria y talasemia^{17,19}.

El exceso de hierro se deposita principalmente en los hepatocitos y en menor medida en las células del SRE de la médula ósea. A nivel citoplasmático, el hierro se combina con la apoferritina formando ferritina para almacenarse. Al disminuir las cantidades plasmáticas de hierro, las reservas de ferritina se eliminan y se transporta en forma de transferrina en plasma hacia las áreas que la necesitan, donde la molécula de transferrina se une fuertemente a receptores de membrana de eritroblastos para luego ser endocitada, entregando directamente el hierro a las mitocondrias donde se sintetiza el hemo^{16,17,20}.

3.1.4 Regulación

La *hepcidina*, hormona peptídica sintetizada por el hígado, es el principal regulador del equilibrio de hierro sistémico; participa en la absorción y reciclado del hierro en el SRE, ya que provoca el atrapamiento de hierro en los enterocitos, macrófagos y hepatocitos. El mecanismo de acción por el que la hepcidina regula los niveles de hierro es a través de la degradación de la ferroportina por endocitosis. La ferroportina actúa como un canal encargado de transportar tanto el hierro proveniente de los enterocitos duodenales

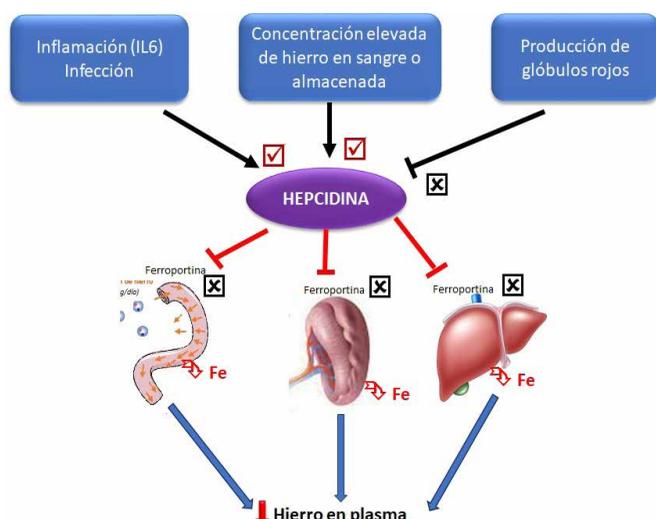


FIGURA 3. Regulación del metabolismo del hierro por la hepcidina y su acción en la ferroporfina.

(hierro proveniente de la dieta) como de los macrófagos (hierro proveniente de la hemólisis) al suero. De este modo, la acción de la hepcidina sobre la ferroporfina reducirá tanto la absorción como el reciclaje del hierro. La expresión de hepcidina en respuesta a la disponibilidad de hierro está regulada por los niveles de transferrina diférrica. Las concentraciones elevadas de ésta, reflejan niveles elevados de hierro, lo que aumenta la expresión de hepcidina, y reduce, por tanto, la captación de hierro. El índice de movilización de hierro puede afectarse en los trastornos inflamatorios crónicos, debido a la elevación de la hepcidina, mediada por interleucina-6. La consecuencia del aumento de hepcidina, además de la reducción de la disponibilidad de hierro para la síntesis de Hb y otras proteínas, es la reducción de la saturación de transferrina pese a que los niveles de hierro sean suficientes^{16,18,20}. La homeostasis del hierro corporal se produce cuando toda la apoferritina en las áreas de almacenamiento ya está combinada con hierro, disminuyendo la tasa de absorción de hierro intestinal. Cuando las reservas se agotan, la absorción puede acelerarse hasta 5 o más veces^{15,17,21} (Figura 3).

4. IMPORTANCIA DEL DH EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA IC

En la IC existe un mayor riesgo de DH debido a una combinación de absorción reducida de hierro (desnutrición, congestión), alteración del almacenamiento de hierro (inflamación) y mayor pérdida de hierro (Fe)²².

4.1 Causas de déficit de hierro en IC

El DH en IC es multifactorial y puede ser absoluto o funcional y cualquiera de las dos condiciones puede ocurrir de forma independiente o coexistir^{22,23}. El DH absoluto puede ocurrir por reducción de la ingesta debido a la anorexia/caquexia o dietas bajas en proteínas; a alteración de la ab-

sorción de hierro debido a edema intestinal, y a regulación en baja, inducida por hepcidina, de los transportadores de hierro (ferroporfina). Otras causas incluyen: pérdidas de sangre gastrointestinal relacionadas con el uso de agentes antiplaquetarios o anticoagulantes, o condiciones coexistentes, tales como úlceras, gastritis o tumores malignos. El DH funcional está mediado por la hepcidina que reduce la absorción de hierro duodenal y la liberación de hierro de las reservas en las células del SRE y de los hepatocitos.

En una etapa temprana de la IC se produce un aumento del nivel de hepcidina circulante que retiene el hierro en el SRE, lo que reduce sus concentraciones circulantes y su disponibilidad a los tejidos diana con un doble objetivo: evitar los efectos nocivos del exceso de hierro (estrés oxidativo) y reducir el desarrollo de reacciones inflamatorias¹⁶.

Cuando la IC progresa y aumentan los marcadores inflamatorios (IL-1, IL-6, IL-18 y FNT α PCR, sobre todo -IL6) y se ha generado un DH, con el consiguiente déficit energético, se desarrolla el proceso contrario (regulación en baja de hepcidina), que intenta revertir esta situación. Este proceso explicaría el hallazgo en diferentes estudios de una gradual reducción de los niveles de hepcidina en el curso evolutivo de la IC que se relaciona de forma independiente con una evolución desfavorable.

Las citoquinas también disminuyen la producción renal de eritropoyetina y su respuesta en el eritroblasto, cuya proliferación también está directamente inhibida por niveles elevados de hepcidina, lo que deteriora aún más la síntesis de Hb^{24,25,26}.

4.2 DH Miocárdico

El hierro tiene un papel importante para la actividad normal de enzimas claves del ciclo del ácido cítrico y especies reactivas de O₂ (ERO). De hecho, un estudio con muestras de VI del corazón humano, mostró que el contenido de hierro del miocardio era menor en la IC en comparación con los sujetos control ($p < 0,001$) y había una reducción de la actividad de todas las enzimas mitocondriales examinadas ($p < 0,001$). Curiosamente, el DH miocárdico no se asoció con inflamación^{27,28}.

4.3 Consecuencias biológicas nocivas del DH

La anemia es la consecuencia mejor reconocida del DH, pero pueden desarrollarse otras consecuencias desfavorables antes o al mismo tiempo que la anemia y que afectan el funcionamiento de todos los sistemas^{22,23}.

La función mitocondrial puede verse alterada, ya que el Fe es un cofactor para algunas enzimas, como la catalasa y algunas peroxidasas que protegen a las células contra la acumulación de peróxido de hidrógeno, y también es cofactor de las enzimas que no contienen hierro hemo en la cadena de transporte de electrones mitocondrial^{27,28,29}.

Ante el DH se inhibe la biosíntesis de grupos de hemo y hierro-azufre en las mitocondrias, lo que interrumpe la síntesis de compuestos como la Hb, la Mb, los citocromos y la óxido nítrico sintetasa. Las consecuencias fisiológicas inclu-

TABLA 2.
Efectos del hierro y las consecuencias de su déficit. Adaptado de Alnuwaysir²²

	Efecto	Consecuencia del déficit de hierro
Función mitocondrial y efectos metabólicos	Principal sitio de utilización y acumulación de hierro en células con alta demanda de energía.	Cambios morfológicos, de tamaño, reducción de producción de ATP, daño en ADN mitocondrial, aumento de gluconeogénesis, mayor producción de ácido láctico, reducción de biogénesis mitocondrial, alteración de la mitofagia, mayor liberación de citocromo c mitocondrial y expresión de especies reactivas de nitrógeno
Estrés oxidativo	Producción y eliminación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno a nivel mitocondrial.	Inducción del estrés oxidativo, especialmente hígado y riñones. Mayor daño oxidativo celular.
Corazón	Función mitocondrial muy importante en el rendimiento de cardiomiocitos debido al gran gasto energético cardíaco.	Cambios estructurales que incluyen hipertrofia cardíaca, organización irregular de sarcómeros, inflamación mitocondrial, dilatación de cavidades, congestión y fibrosis cardíaca, disminución de reserva contráctil
Músculo esquelético	Suministro y almacenamiento de O ₂	Disminución de capacidad de ejercicio por suministro defectuoso de O ₂ por anemia, alteración del metabolismo oxidativo y en el almacenamiento de O ₂ (Mb)
Riñones	Alta demanda de energía y alto contenido mitocondrial. Reabsorción y secreción tubular activa (Na ⁺ /K ⁺ ATPasa)	Alteración de función renal
Sistema inmune	Relación hierro-inmunidad compleja y bidireccional. Inflamación	Alteración de respuesta innata (fagocitos y neutrófilos). Afectación del crecimiento y de los mecanismos efectores del sistema. Reducción de la actividad de neutrófilos, reducción de las funciones del factor nuclear Kappa, formación de óxido nítrico, proliferación defectuosa de células T y alteración de producción de interleucina 2.
Cerebro	Funciones mentales	Efectos mentales deletéreos, alteración de funciones neurológicas, plasticidad sináptica, mielinización y síntesis de neurotransmisores
Tiroides	Metabolismo hormonal	Alteración del metabolismo de hormonas tiroideas por eritropoyesis ineficaz, reducción de actividad de peroxidasa tiroidea y aumento de la inactivación hepática de las hormonas tiroideas

ADN: ácido desoxirribonucleico; ATP: adenosín trifosfato; Mb: mioglobina

yen fatiga, letargo y disnea²⁹. También se ha observado una función inmunitaria defectuosa, en particular la inmunidad de las células T, pero se requieren más pruebas. Los modelos preclínicos han demostrado anormal mielinogénesis y metabolismo de las células cerebrales y neurotransmisión en neonatos y animales jóvenes con DH. En los humanos, la anemia por deficiencia de hierro se asocia con habilidades cognitivas y motoras más pobres. Sin embargo, el impacto de la DH sin anemia es menos claro^{29,30,31} (Tabla 2).

5. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE HIERRO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Para la Organización Mundial de la Salud, la anemia se define como la concentración de hemoglobina menor a 13 g/dl en el hombre y menor a 12 g/dl en la mujer³².

Los puntos de corte utilizados para definir el DH no se han validado y se basan principalmente en consenso de expertos del campo de la nefrología y en criterios de selección de ensayos clínicos controlados en IC para esta comorbilidad, que utilizaron hierro EV con resultados positivos en cuanto a morbilidad^{33,34,35,36}.

5.1 Ferritina

Es un marcador de las reservas de hierro en individuos sanos. Un umbral <30 ng/mL en individuos sanos o <100

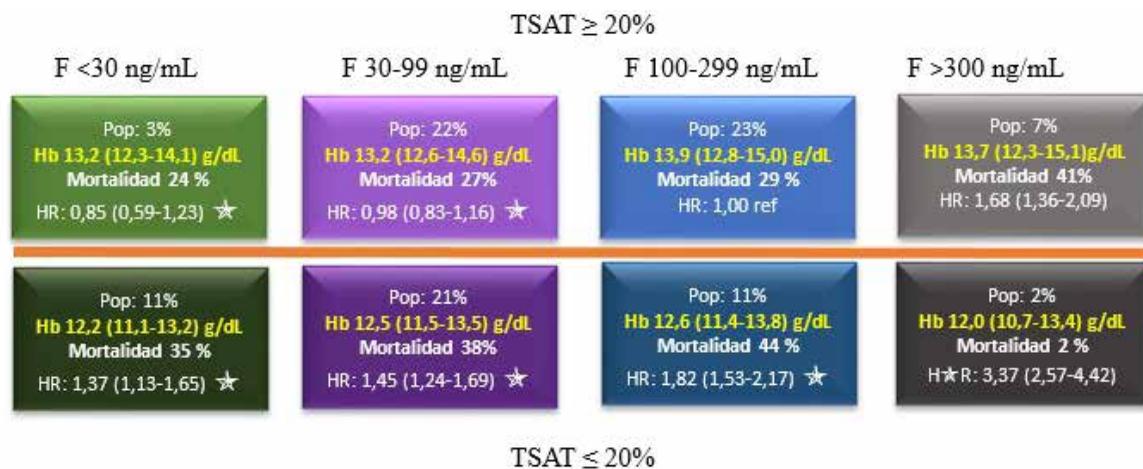
ng/mL en condiciones crónicas indican DH absoluta³⁷. La validez de este parámetro está limitada por su propiedad como proteína reactante de fase aguda. Sus concentraciones pueden variar dependiendo de la edad (son más altas al nacer, disminuyen en la infancia y aumentan en la edad adulta) y se elevan en procesos inflamatorios, como en neoplasias malignas, infecciones, insuficiencia renal, hepática, IC, diabetes descompensada, hipertiroidismo y ciertos síndromes metabólicos^{38,39}. Por lo tanto, la ferritina aislada no es adecuada para el diagnóstico de DH. Si se sospecha inflamación se debe determinar el valor de laboratorio de PCR⁴⁰.

5.2 Saturación de transferrina (TSAT)

Es un indicador de disponibilidad de hierro. Refleja el porcentaje de lugares de unión de transferrina ocupados con hierro. Se calcula a partir de la ferremia y la capacidad total de fijación al hierro (TIBC) y se expresa en %. El TIBC refleja la capacidad de unión de hierro de la sangre y está estrechamente correlacionado con la transferrina³⁹.

$$\text{TSAT (\%)} = \frac{\text{hierro sérico } (\mu\text{g/dL}) \times 100}{\text{TIBC } (\mu\text{g/dL})}$$

En condiciones fisiológicas normales, el 20-45% de las moléculas de transferrina en el plasma están saturadas con hie-

**FIGURA 4.**

Relación entre valores de ferritina sérica y TSAT en mortalidad.

Porcentaje de pacientes (Pop), mediana y primer a tercer cuartil de hemoglobina (Hb), mortalidad a 5 años (Mortalidad), y HR ajustado para mortalidad a 5 años (IC 95%) según ferritina sérica (F) (<30 ng/mL, 30-99 ng/mL, 100-299 ng/mL y \geq 300 ng/mL) y saturación de transferrina (TSAT) (<20% y \geq 20%). Modelo ajustado por edad, sexo y fenotipo de insuficiencia cardiaca. Las estrellas representan a aquellos pacientes que cumplen con los criterios de las guías actuales para la deficiencia de hierro. Ref = grupo de referencia. Adaptado de Masini G et al⁴⁴.

rrero. Debido a la influencia del ritmo circadiano y la ingesta dietética de hierro, la TSAT siempre debe medirse por la mañana en condiciones de ayuno. El impacto de la inflamación sobre esta variable parece ser insignificante por lo cual se puede utilizar para determinar el DH con enfermedades crónicas^{41,42}. La TSAT fue el único marcador que pudo predecir el mayor beneficio en términos de reducción de las hospitalizaciones y mortalidad total entre los pacientes con IC y una FEVI <45% sometidos a una suplementación de hierro EV (Figura 4).

5.3 Ferremia

El rango normal de la concentración de hierro circulante es de 40-165 μ g/L. Su empleo para evaluar el DH es limitado debido a las rápidas fluctuaciones que dependen del ritmo circadiano y de la ingesta nutricional y a que ante la inflamación sus niveles disminuyen⁴¹. Su determinación debe tenerse en cuenta para la interpretación del resultado de la TSAT.

5.4 Transferrina

Es una glicoproteína plasmática sintetizada principalmente en el hígado, permite el transporte de hierro en el cuerpo a las células diana para su absorción por los receptores de transferrina. La concentración normal es de 200 a 400 mg/dL. En caso de DH e hipoxia su síntesis aumenta, y en condiciones inflamatorias disminuye, aunque los datos no son consistentes. Para el diagnóstico de DH, la transferrina se utiliza principalmente para el cálculo de la saturación de transferrina^{41,42}.

5.5 Receptor soluble de transferrina (sTfR)

Proviene de la proteólisis del receptor de transferrina de membrana. Su síntesis aumenta en caso de DH y no se ve

afectada por la inflamación. Los niveles elevados identifican a pacientes con alto riesgo de mortalidad más allá de las variables pronósticas habituales, sin embargo, su utilidad para la suplementación con hierro no fue aún demostrada⁴³. Otros parámetros de laboratorio, como volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular, no son indicadores confiables del estado de DH, así como la determinación aislada de la ferremia⁴⁴.

5.6 Biopsia de médula ósea

El patrón de oro para la determinación de DH es la tinción de Perls con azul de Prusia en el material aspirado de médula ósea, aunque esta práctica está limitada por ser invasiva, de alto costo y operador dependiente. En condiciones normales el 20% a 50% de los eritroblastos contienen hierro; se considera normal-bajo niveles entre 10% al 20% y DH funcional en aquellos con <10%⁴⁵. Las reservas de hierro se evalúan según la cantidad del mismo presente en el espacio extracelular y gradación mediante el método de clasificación histológica de Gale. Médula ósea con grado cero (sin hierro) o grado uno (traza) de hierro se considera como almacenamiento de hierro agotado o deplecionado⁴⁶.

5.7 Puntos clave

Las recomendaciones para la evaluación del DH en IC y opciones terapéuticas se detallan en la Tabla 3. El algoritmo diagnóstico propuesto de DH se presenta en la Figura 5.

6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DÉFICIT DE HIERRO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

6.1 Efectos del tratamiento con hierro en la Insuficiencia Cardíaca

La IC y el DH, actúan sinérgicamente para inducir miopatía

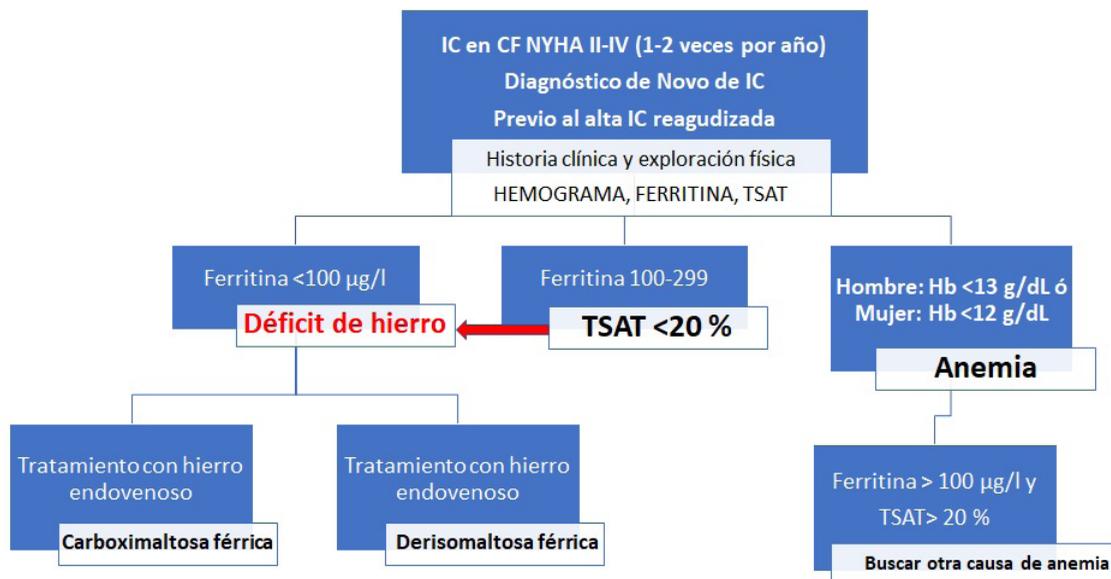


FIGURA 5.

Algoritmo diagnóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca y déficit de hierro

TABLA 3.

Recomendaciones para diagnóstico del déficit de hierro en insuficiencia cardíaca y opciones terapéuticas.

Recomendación
Se recomienda que todos los pacientes con IC sean examinados periódicamente para detectar anemia y déficit de hierro con un hemograma completo, ferritina y TSAT.
El déficit de hierro se define por: ferritina sérica <100 ng/mL o ferritina sérica 100-299 ng/mL con TSAT <20%,
Opciones terapéuticas
Carboximaltosa férrica endovenosa en infusión: mayor evidencia científica en mejoría de morbilidad, puede necesitar infusiones repetidas, corrección hasta 1000 mg por dosis, riesgo de hipofosfatemia en correcciones repetidas.
Derisomalitosa férrica endovenosa en infusión: menos evidencia científica, con estudio reciente de mejoría de morbilidad, corrección con dosis única de hasta 2000 mg por dosis, riesgo muy bajo de hipofosfatemia.
Hierro sacarosa: escasa evidencia en insuficiencia cardíaca, infusiones de corrección hasta 3 veces por semana, dosis máxima de 500 mg por dosis, mayores eventos adversos.
Hierro vía oral: no recomendado (sin evidencia de efectividad actual)

TSAT: saturación de transferrina

esquelética y empeorar la capacidad de ejercicio⁴⁷. El suplemento de hierro puede mejorar el estado de salud y restaurar la energía del músculo cardíaco y esquelético en la IC. Desde el año 2016, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, abordan el diagnóstico y tratamiento del DH, como parte esencial para un enfoque óptimo de la IC y recomien-

dan la prescripción de compuestos de hierro de administración parenteral, ya que la terapia con hierro oral no ha demostrado eficacia para reponer las reservas de hierro, por el estado inflamatorio subyacente⁴⁸. Igualmente, desde el año 2017 las guías de ACC/AHA/HSA establecen que el hierro endovenoso puede ser considerado en pacientes seleccionados con IC en CF II a III (NYHA); en las guías 2022 es una indicación de tipo 2b en pacientes con DH e ICFer, con o sin anemia⁴⁹. Recientemente se presentaron las actualizaciones de dichas guías, con indicación de tipo Ia la corrección de DH en pacientes sintomáticos con ICFer e ICFElr para aliviar síntomas y mejorar calidad de vida e indicación IIb la corrección con carboximaltosa férrica (FCM) o derisomalitosa férrica (FDM) para reducir el riesgo de hospitalizaciones^{50,51,52}.

6.2 Agentes estimulantes de la eritropoyetina

Una deficiente producción de eritropoyetina frecuentemente es causa de anemia en pacientes con IC, aunque no siempre se asocia a DH. Estudios pequeños que examinaron el uso de agentes estimulantes de la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en la IC, sugieren una tendencia hacia la mejora en la CF. Sin embargo, un ensayo aleatorizado de alta calidad de darbepoyetina-alfa en 2.278 pacientes no demostró beneficio en reducir la muerte por todas las causas u HIC y sí un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos⁵³. Estos hallazgos se ven respaldados por un meta análisis de 13 ensayos⁵⁴.

Dados estos resultados, las guías actuales desaconsejan el tratamiento de la anemia en pacientes con IC con agentes estimulantes de la eritropoyetina^{51,52,55,56,57}.

6.3 Hierro oral

Si bien el tratamiento con hierro oral es económico y ampliamente utilizado, su absorción intestinal es gene-

ralmente insuficiente y su ingesta está limitada por sus frecuentes efectos secundarios digestivos. Los trastornos inflamatorios crónicos, como la IC, resultan en la expresión de hepcidina, lo que conduce a un mayor bloqueo en la absorción de hierro²⁹.

En el estudio IRON-HF, realizado en Brasil, que comparó la administración de hierro oral (sulfato ferroso 600 mg/d) con EV (hierro sacarosa 200 mg/d) en pacientes con IC y FEy <40%, no mostró diferencias en los valores de Hb, ferritina y TSAT⁵⁸. Sin embargo, sólo el tratamiento EV logró el objetivo primario de mejoría del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}).

El ensayo IRONOUT-HF, que evaluó la terapia con hierro oral en 225 pacientes con ICFe, no pudo demostrar efectos significativos sobre la capacidad de ejercicio a las 16 semanas, en comparación con placebo⁵⁹.

Un estudio de prueba de concepto abierto, no aleatorizado, mostró mejoría de la caminata de 6 minutos y del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ) con el uso de hierro sucrosomial oral en pacientes con ICFe y DH⁶⁰. Esta es una formulación novedosa de hierro que consta de un núcleo de pirofosfato férrico protegido dentro de un sucrosoma que funciona como una envoltura que permite una mayor absorción y mejor tolerancia⁶¹.

Si bien la evidencia actual de ensayos controlados aleatorios no apoya el uso de hierro oral para DH en pacientes con IC, estos hallazgos sugieren no descartar un uso potencial en este contexto y avanzar en estudios aleatorizados más amplios^{30,62}.

6.4 Hierro parenteral

Las limitaciones en la biodisponibilidad del hierro vía oral, permitió un avance significativo en la evidencia del tratamiento con hierro endovenoso^{63,64}.

En 2007 un estudio argentino mostró en 40 pacientes con IC, que la reposición de hierro sacarosa se asoció a mejoría en la disfunción renal, biomarcadores (PCR y BNP), CF y FEy⁶⁵. Desde entonces varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la administración de carboximaltosa férrica (FCM) EV es segura y mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con ICFe y DH^{66,67,68,69}. Recientemente se publicó un estudio con derisomaltosa férrica (FDM) con similares resultados^{70,71,72,73}. Los meta análisis demostraron, además, una reducción en el riesgo de mortalidad y hospitalizaciones, y confirman a la ferropenia como una importante diana terapéutica, independientemente de la coexistencia de anemia^{74,75}. Actualmente no se tiene evidencia si este tratamiento se aplica en otros fenotipos de IC o pacientes con enfermedad cardiovascular en general.

6.4.1 Evidencias del tratamiento con hierro parenteral en la insuficiencia cardíaca crónica

La mayor evidencia del uso de hierro EV es en este contexto. En el ensayo FERRIC-HF los pacientes con IC crónica y DH, con o sin anemia, que fueron asignados a hierro sacarosa EV, mostraron una tendencia a la mejoría del VO_{2max} ⁷⁶.

Posteriormente, el ensayo FAIR-HF, con FCM EV vs placebo, reclutó a 459 pacientes con IC y FEy. Se encontró en la semana 24 mejoría con FCM EV en la evaluación global del paciente, la CF de NYHA, la prueba de caminata de 6 minutos, la función renal y la calidad de vida, sin ninguna diferencia en la mortalidad y eventos adversos^{77,78}. Los pacientes sin anemia, se beneficiaron de igual forma, aún sin registrarse ningún cambio en la Hb.

Estos hallazgos fueron confirmados en el ensayo CONFIRM-HF, con 304 pacientes con IC sintomática con FEy $\leq 45\%$ y DH, aleatorizados a FCM o placebo durante 52 semanas⁷⁹. La FCM redujo, además, el riesgo de hospitalización por IC (HIC) en un 61% (HR 0,39; IC95% 0,19-0,82, $p=0,009$) mientras que las internaciones por cualquier causa y la mortalidad no presentaron diferencias significativas⁸⁰. Los efectos adversos que se presentaron fueron de muy baja incidencia, sin diferencias significativas entre los grupos.

En el ensayo EFFECT-HF, los pacientes con IC con FEy $\leq 45\%$ y síntomas leves a moderados, a pesar de la terapia óptima, que recibieron FCM tuvieron una mejoría significativa en la evaluación global y la CF NYHA y se mantuvieron estables en su VO_{2max} frente a una disminución en los que recibieron placebo^{66,81}.

Individualmente, estos ensayos no tuvieron el poder estadístico suficiente para detectar reducciones en los criterios de valoración clínicos estrictos, pero dos meta análisis han sugerido que el hierro EV está asociado con una reducción de la muerte cardiovascular (MCV) y la HIC^{74,82}. En otro meta análisis el tratamiento con FCM frente a placebo se asoció a un riesgo 41% menor de hospitalizaciones CV recurrentes o MCV, un 47% menos de riesgo de HIC recurrentes o MCV y un 40% menos de riesgo de hospitalizaciones CV o mortalidad por todas las causas⁸³.

El ensayo FERWON-NEPHRO evaluó a pacientes con enfermedad renal crónica no dialítica, con y sin IC, a los que se trató con una infusión única de 1000 mg de FDM frente a hasta cinco dosis de hierro sacarosa, encontrando una reducción del riesgo de complicaciones CV de un 41%⁸⁴.

En cuanto a la terapia de resincronización cardíaca (TRC), el DH es un predictor negativo de remodelado cardíaco inverso y respuesta clínica⁸⁵. El ensayo IRON-CRT, evaluó el tratamiento de DH 6 meses después del implante de TRC y mostró una mejora significativa del remodelado ventricular, la CF y la capacidad de ejercicio con FCM frente al tratamiento estándar⁸⁶.

El estudio IRONMAN reclutó 1.137 pacientes con IC con FEy $\leq 45\%$ y DH entre 2016 y 2021, en 70 hospitales del Reino Unido, 164 (14%) aleatorizados durante una HIC, con un promedio de seguimiento de 2,7 años. Es el primer estudio diseñado para evaluar seguridad y efecto a largo plazo en HIC y MCV con el uso de derisomaltosa férrica versus placebo. En comparación con la atención habitual, la FDM redujo el objetivo primario del combinado de HIC recurrentes y MCV en el límite de la significancia, pero no se demostraron diferencias en MCV o por todas las causas. Se registraron 336 resultados de valoración primarios (22,4 por 100

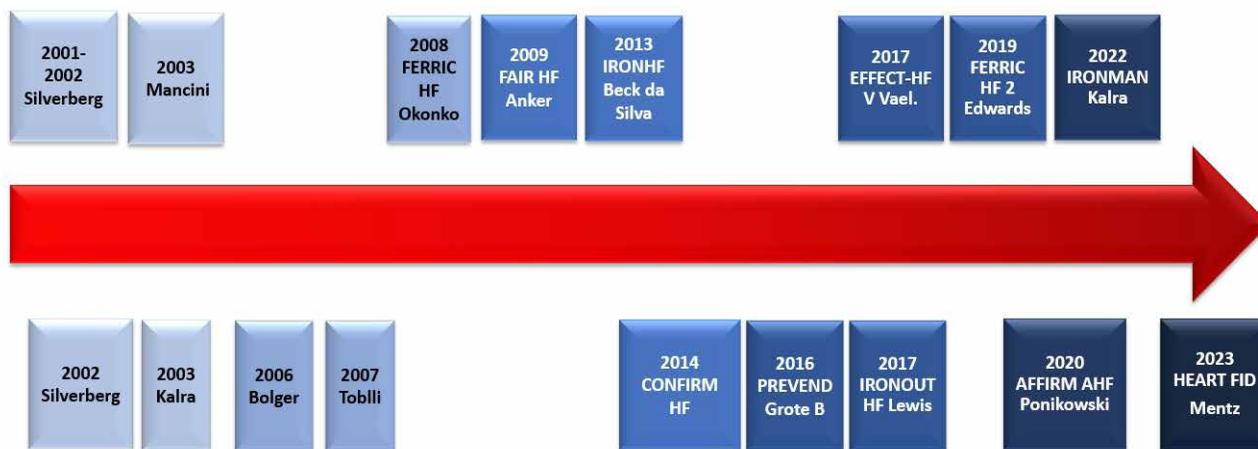


FIGURA 6.

Evolución del tratamiento con hierro para el déficit de hierro en insuficiencia cardíaca en el tiempo

pacientes-año) en los asignados a FDM y 411 (27,5 por 100 pacientes-año) en los asignados a la atención habitual (RR 0,82; IC 95% 0,66-1,02; $p=0,070$), sin heterogeneidad entre los subgrupos preespecificados (IC aguda vs crónica). En un análisis preespecificado de sensibilidad que consideró la pandemia COVID-19, el objetivo primario fue significativamente menor en los asignados a FDM que en los asignados a la atención habitual (RR 0,76; IC 95% 0,58-1,00; $p=0,047$)⁸⁷. No hubo problemas de seguridad evidentes en términos de infecciones, reacciones a la infusión o eventos adversos graves en general, en un período de evaluación prolongado^{74,87}. En agosto de 2023 se presentó el ensayo de carboximaltosa férrica en insuficiencia cardíaca con deficiencia de hierro (HEART-FID), con 3065 pacientes ambulatorios con ICFer y DH, con hospitalización por IC reciente o péptidos natriuréticos elevados, asignados aleatoriamente a recibir FCM o placebo⁸⁸. Se evaluó un criterio jerárquico compuesto de muerte a los 12 meses, HIC a los 12 meses, y cambio en la caminata de 6 minutos a los 6 meses, evaluados como proporción de victorias. El hierro intravenoso fue seguro, pero la proporción de victorias de FCM con respecto al criterio de valoración primario jerárquico fue de 1,10 (IC 99% 0,99-1,23), y la diferencia no fue significativa. No tuvo efecto significativo en la distancia de caminata de 6 minutos ni reducción a largo plazo de las HIC, en contraposición con los resultados previos de los ensayos AFFIRM-AHF e IRONMAN. Se sugiere que los menores efectos del tratamiento se deberían a población de menor riesgo en HEART-FID que en AFFIRM-AHF e IRONMAN, ya que la TSAT al inicio fue relativamente alta en el ensayo, y sin incremento al año de seguimiento. Esta característica abre interrogantes sobre la definición actual de DH, si se debiera dar mayor relevancia a la TSAT y menos a la ferritina. Un meta análisis de los estudios AFFIRM-AHF, CONFIRM HF, IROMAN Y HEART FID, recientemente presentado, muestra una reducción del punto final combinado de muerte cardiovascular y HIC en el límite de la significancia: RR 0,76 (IC 95% 0,53-1,00)⁸⁹. Cuando se analizan los 3 estudios con FCM, se observa

disminución significativa en el total de hospitalizaciones cardiovasculares y muerte cardiovascular en comparación con el placebo: RR 0,86 (IC 95% 0,75-0,98). El objetivo secundario de hospitalizaciones totales por IC y muerte cardiovascular, estuvo apenas por debajo de la significación estadística: RR 0,87 (IC 95% 0,75 -1,01). Al analizar las HIC, el cociente de riesgo fue de 0,84 (IC 95% 0,71-0,98, $p=0,025$); y para las hospitalizaciones cardiovasculares 0,83 (IC 95% 0,73-0,96, $p=0,009$). Sí se obtuvo significancia estadística en el punto final combinado de MCV y hospitalizaciones cardiovasculares (RR 0,72; IC 95% 0,57-0,91, $p=0,006$) y el combinado MCV y HIC (RR 0,74; IC 95% 0,57-0,96, $p=0,021$) cuando la saturación de transferrina fue menor que 15%.

6.4.2 Evidencias del tratamiento con hierro parenteral en la insuficiencia cardíaca aguda

La IC aguda brinda una oportunidad para identificar y tratar el DH, frecuente en esta población y con impacto pronóstico^{90,91}. En el estudio AFFIRM-AHF, 1132 pacientes hospitalizados por IC con FEy $\leq 50\%$ y DH, fueron asignados al azar (1:1) antes del alta hospitalaria, a recibir FCM por vía EV o placebo durante un máximo de 24 semanas, en dosis según el grado de DH, con un seguimiento a 52 semanas. El objetivo primario (MCV/HIC) ocurrió en 370 pacientes del grupo FCM y en 451 pacientes del grupo placebo (RR 0,80; IC95% 0,64-1,00; $p=0,050$). También se observó una reducción significativa en el total de HIC en comparación con placebo (217 en el grupo FCM y 294 en el placebo (RR 0,74; IC 95 % 0,58-0,94; $p=0,013$). Hubo efectos beneficiosos clínicamente significativos sobre la calidad de vida, 4 semanas después del inicio del tratamiento, evaluada por el Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City de 12 ítems (KCCQ-12) sin efecto aparente sobre el riesgo de muerte cardiovascular^{92,93}.

En el estudio IRONMAN, en el 14% de los pacientes aleatorizados durante una HIC, el punto final primario de MCV y HIC y tuvo una reducción en el límite de la significancia con FDM (RR 0,82; IC95% 0,66-1,02; $p=0,070$)⁸⁷ (Figura 6).

TABLA 4.

Recomendaciones actuales sobre tratamiento de déficit de hierro en insuficiencia cardíaca.

Recomendaciones sobre tratamiento de déficit de hierro en IC

Se recomienda el tratamiento con formulaciones de hierro endovenoso (FCM, FDM) en pacientes hospitalizados o ambulatorios con IC y FE reducida o levemente reducida, para mejorar síntomas y clase funcional y lograr reducción en hospitalizaciones cardiovasculares y por insuficiencia cardíaca^{91,92,93}.

Aunque no hay evidencia actual en pacientes con DH e IC con FE preservada, el hierro EV podría utilizarse como tratamiento de esta comorbilidad, para mejorar los síntomas y calidad de vida.

No hay evidencias que avalen el uso de hierro oral para el tratamiento de DH en IC

Se desaconseja el tratamiento de la anemia en pacientes con IC, con agentes estimulantes de la eritropoyetina.

Derisomaltosa férrica endovenosa en infusión: menos evidencia científica, con estudio reciente de mejoría de morbimortalidad, corrección con dosis única de hasta 2000 mg por dosis, riesgo muy bajo de hipofosfatemia.

Hierro sacarosa: escasa evidencia en insuficiencia cardíaca, infusiones de corrección hasta 3 veces por semana, dosis máxima de 500 mg por dosis, mayores eventos adversos.

Hierro vía oral: no recomendado (sin evidencia de efectividad actual)

DH: déficit de hierro; EV: endovenoso; FCM: carboximaltosa férrica; FDM: derisomaltosa férrica; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca

6.4.3 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

La alta prevalencia de la DH en la IC es constante en todo el espectro de la FEy del VI e independiente de la presencia de anemia⁹⁴.

Un meta análisis de 15 estudios de ICFEp informó una prevalencia del 59% de DH, que se asoció con peor CF, menor VO_{2max} o distancia de caminata de 6 minutos, peor calidad de vida y peor función diastólica, pero sin impacto en el riesgo de muerte u HIC, identificándose un fenotipo específico con pocas comorbilidades CV y alta prevalencia de DH⁹⁵.

El tratamiento con hierro EV en la ICFEp aún está limitado a datos fisiológicos y retrospectivos. Un estudio retrospectivo de un solo centro encontró que la FCM EV en pacientes con ICFEp mejoró el estado funcional y la función cardíaca⁹⁶.

Se espera que los ensayos con las formulaciones clásicas y nuevas en curso nos den más evidencia sobre sus efectos en esta población^{97,98}.

6.5 Puntos clave:

Con toda la evidencia disponible, existe un beneficio en morbimortalidad de la terapia con hierro EV, sobre todo las formulaciones de FCM y FDM, en los pacientes con ICFEr (aguda o crónica) y levemente reducida y DH, que podría ser independiente de la naturaleza del complejo de hierro utilizado (*Tabla 4*).

7. MANEJO PRÁCTICO DE LA MEDICACIÓN

7.1 Administración de hierro EV

7.1.1 Indicaciones

1. Pacientes con DH con ICFEr o ICFElr, internados o ambulatorios, con o sin anemia^{51,52,55,99}.

7.1.2 Contraindicaciones

1. Hipersensibilidad a carboximaltosa férrica o derisomaltosa férrica, o a sus excipientes.
2. Hipersensibilidad grave conocida a otros productos de hierro parenteral.
3. Anemia no atribuible a DH.
4. Evidencias de sobrecarga de hierro o trastornos en la utilización (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis).

7.2 ¿Dónde realizar el tratamiento?

Se debe administrar el hierro EV en el ámbito hospitalario, con personal capacitado para evaluar y manejar reacciones anafilácticas, en un entorno en donde las condiciones para la reanimación completa estén aseguradas. Es necesaria la supervisión cuidadosa para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración, con observación por efectos adversos al menos 30 minutos después de cada infusión.

7.3 Carboximaltosa férrica (FCM)

7.3.1 Presentación

Vial de 50 mg/ml x 10 ml (500 mg).

7.3.2 Preparación y dosis

500-1000mg de FCM en 100 mL de solución fisiológica (SF) No diluir en más de 250 mL de solución fisiológica, dado que pierde estabilidad. Se puede realizar la dilución en 50 mL de SF⁹⁹ (*Tabla 5*).

TABLA 5.

Plan de dilución de la carboximaltosa ferrica para administración endovenosa

Dosis a reponer	Volumen de CMF	Máximo volumen de solución fisiológica 0,9% para diluir	Tiempo mínimo para la administración
500 mg	10 mL	100 mL	6 min
1000 mg	20 mL	250 mL	15 min

TABLA 6.

Hierro necesario para suplementar el déficit de acuerdo a peso y Hb con carboximaltosa férrica.

Si la Hb es > 15 g/dl no administrar hierro EV; no administrar más de 1000 mg de FCM por semana. Mantenimiento: 500 mg cada 3 meses, si la ferritina y la TSAT continúan disminuidas.

Peso corporal	35 kg a >70 kg			>70 kg		
	Hb (g/dL)	<10	10 a 14	>14	<10	10 a 14
Dosis total de hierro	1500 mg	1000 mg	500 mg	2000 mg	1500 mg	500 mg
Administración semana 1	1000 mg	1000 mg	500 mg	1000 mg	1000 mg	500 mg
Administración semana 2	500 mg			1000 mg	500 mg	

TABLA 7.

Hierro necesario para suplementar el déficit de acuerdo a peso y Hb con derisomaltosa férrica.

Si la Hb es > 15 g/dl no administrar hierro EV; se puede administrar 2000 mg de FDM por vez. Mantenimiento: 500 mg cada 3 meses, si la ferritina y la TSAT continúan disminuida.

Peso corporal	35 kg a >70 kg		>70 kg	
	Hb (g/dL)	<10	10 a 14	<10
Dosis total de hierro	1500 mg	1000 mg	2000 mg	1500 mg
Administración única	1500 mg	1000 mg	2000 mg	1500 mg

La dosis máxima es de 1000 mg por semana y dependerá de la necesidad de reposición de hierro, calculada según los niveles de hemoglobina y el peso corporal (Tabla 6).

Después de la reposición, deberán efectuarse evaluaciones periódicas para asegurar que los niveles de hierro han sido corregidos y se mantienen en el tiempo.

7.3.3 Administración

El preparado se administra en 20 minutos

Se reevaluará a los 3 meses la necesidad de un nuevo tratamiento, y en general se requiere dosis suplementarias de hierro.

7.4 Derisomaltosa férrica (FDM)

7.4.1 Presentación

Vial de 100 mg/mL de 5 ml (500 mg) y de 10 mL (1000 mg).

7.4.2 Preparación y dosis

Se puede preparar de 500 a 2000 mg diluido en 100 mL de SF una única vez. La dosis acumulativa de hierro requerida se puede administrar en una sola infusión de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal^{100,101}.

7.4.3 Administración

Dosis de hasta 1000 mg deben ser administradas durante 15 minutos. Dosis que excedan los 1000 mg deben ser administradas durante 30 minutos o más (Tabla 7).

7.5 Hierro sacarosa

Se deben infundir de 5 a 10 mL (100–200 mg de hierro) entre 1 y 3 veces por semana de acuerdo con tabla de corrección

de déficit de hierro, Hb y peso. Si bien no hay ensayos clínicos en IC, estudios previos mostraron no inferioridad de FDM sobre hierro sacarosa en reposición de las reservas de hierro y seguridad.

7.6 Algoritmo diagnóstico y terapéutico

En base a lo desarrollado anteriormente y basados en la evidencia clínica, se recomienda el algoritmo de 5 pasos para el diagnóstico y manejo del déficit de hierro en insuficiencia cardiaca (Figura 7).

7.7 Advertencias y cuidados

Las infusiones endovenosas de hierro han mostrado seguridad en los diferentes ensayos clínicos, pero existen algunas advertencias y cuidados a tener en cuenta.

7.7.1 Alergias

La administración parenteral de preparaciones de hierro puede causar reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas serias y potencialmente fatales, aunque son poco frecuentes (entre 0,1% y 1%). El riesgo está aumentado en pacientes con alergia conocida, antecedentes de asma grave, eccema u otra alergia atópica y en enfermedades inmunes o inflamatorias (por ej. lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoidea).

7.7.2 Infecciones

El hierro parenteral debe ser usado con cuidado en caso de infección crónica o aguda, no debe ser usado en pacientes que estén cursando bacteriemia.

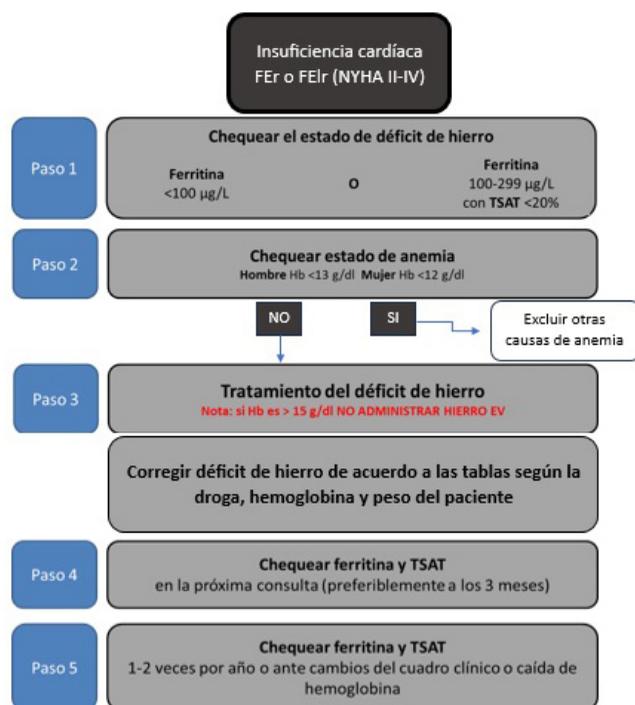


FIGURA 7.

Algoritmo diagnóstico y terapéutico del déficit de hierro en insuficiencia cardíaca

7.7.3 Hipotensión

Los episodios de hipotensión pueden ocurrir si la inyección intravenosa se administra demasiado rápido.

7.7.4 Reacciones locales

La extravasación paravenosa en el lugar de la inyección puede producir irritación de la piel y coloración marrón de larga duración en el sitio de inyección por lo que se debe suspender la administración de inmediato.

7.7.5 Reacciones generales

Puede ocurrir enrojecimiento del rostro, dolor agudo de pecho y/o espalda y opresión a veces con disnea, aunque son poco frecuentes. Esto puede emular los síntomas tempranos de una reacción anafiláctica/anafilatoide. La infusión deberá detenerse y los signos vitales del paciente deberán ser evaluados. Estos síntomas desaparecerán poco después de que la administración de hierro se detenga. No es frecuente que reaparezcan si la readministración se comienza a una velocidad de infusión menor.

7.7.6 Hipofosfatemia

La hipofosfatemia es un efecto secundario relativamente frecuente de la infusión de hierro, especialmente FCM, cuando se usa en forma prolongada o en exposición a largo plazo. La hipofosfatemia leve y transitoria se considera de importancia clínica mínima y es típicamente asintomática, sin embargo, la hipofosfatemia grave puede asociarse con arritmias cardíacas y otros síntomas clí-

nicos agudos y puede provocar fatiga, debilidad generalizada y aumento del recambio óseo que conduce a osteomalacia y fracturas esqueléticas¹⁰². Este fenómeno está asociado con la inhibición de degradación del factor de crecimiento de fibroblastos intacto-23 (FGF-23), una hormona reguladora del fosfato producida principalmente por los osteocitos¹⁰³. Basado en una revisión sistemática reciente de la literatura (40 ensayos, 19 aleatorizados) el uso de FCM se asocia con tasas de hipofosfatemia de hasta el 92,1%¹⁰³. Por el contrario, las tasas de hipofosfatemia con FDM son bajas, oscilando entre el 0 y el 9% según la población de pacientes y la etiología subyacente de la anemia por déficit de hierro^{104,105,106}. La FDM no parece estar asociada con un aumento en FGF-23¹⁰⁴. Estos hallazgos se confirmaron a través de estudios recientes, el PHOSPHARE-IDA, donde la incidencia de hipofosfatemia, en participantes con función renal normal, fue significativamente mayor (hasta 9 veces) en los participantes que recibieron FCM frente a FDI (73,7-75,0% vs 7,9-8,1%, $p < 0,001$), con hipofosfatemia grave solo observada después del tratamiento con FCM (11,3% vs 0% con FDI, $p < 0,001$) y asociado con niveles significativamente más altos de FGF-23 ($p < 0,001$ en todos los puntos temporales)¹⁰⁶. Dada esta asociación de FCM con hipofosfatemia, hay estudios en curso que examinarán más a fondo este concepto, en el DH (PHOPSHARE-IBD: NCT03466983) y en población con insuficiencia renal crónica (ExploreIRON-CKD: EudraCT No: 2019-004370-26) para identificar si este fenómeno de importancia bioquímica es clínicamente relevante y, por lo tanto, puede emplearse en determinadas situaciones y evitadas en otras¹⁰⁴.

8. IMPACTO ECONÓMICO

Dada la amplia disponibilidad de preparaciones de hierro EV en todo el mundo, se han llevado a cabo análisis económicos para describir las implicaciones financieras de adoptar esta práctica. En 2011 un trabajo en el Reino Unido identificó que la dosis única de FDM tiene un efecto de ahorro de costos en comparación con tres dosis de FCM, con una media de ahorro para 600 mg de £ 3,02 (1,74%), para 1.000 mg de £ 17,92 (7,18%) y para 1.600 mg de £ 71,45 (17,65%)¹⁰⁷. Bhandari y Pollock realizaron un análisis de costo-efectividad de FDI vs. FCM concluyendo que hay un número medio reducido de infusiones necesarias para administrar una dosis de reposición de hierro requerida con el uso de FDI (FDI: 1,38; FCM: 1,92) lo que da como resultado una reducción de los costes tanto por tratamiento (FDI: £457; FCM: £637), como por paciente que responde (FDI: £ 579; FCM: £ 910)¹⁰⁸.

9. CONCLUSIONES

En las últimas dos décadas, la importancia emergente del DH en la IC sintomática resultó en numerosos estudios, que subrayaron la necesidad de la suplementación con hierro y verificaron su impacto en la calidad de vida y morbimortalidad.

El DH va más allá de una mera comorbilidad. Se ha consolidado su rol en la fisiopatología, pronóstico y tratamiento de la IC.

Ensayos clínicos aleatorizados demostraron que en pacientes con IC y DH, la reposición de hierro intravenoso fue bien tolerada, segura y asociada con la mejora en el estado funcional y capacidad de ejercicio, con beneficios también sobre la hospitalización. Estos resultados son modestos en los distintos ensayos por separado, aunque significativos en varios meta análisis que engloban los principales estudios. La falta de impacto en objetivos de mortalidad quizás sea debida a que la definición actual de DH no sea la adecuada, requiriendo dar más importancia a la saturación de transferrina y a límites más bajos de ésta que podrían ayudar a los médicos a determinar qué pacientes podrían beneficiarse más con la suplementación con hierro intravenoso. Más allá de eso, modificar la calidad de vida y síntomas en enfermos crónicos con tanta morbilidad sigue siendo un objetivo válido e importante.

BIBLIOGRAFIA

- Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis part I: anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol* **2020**; *27*: 27 – 34.
- Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail* **2021**; *8*: 2368 – 2379.
- Núñez J, Comín-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.
- Martin RC, Lisi D. Iron deficiency in heart failure: characteristics and treatment. *Curr Geriatr Rep* **2021**; *10*: 196 – 205.
- Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J* **2021**; *42*: 3011 – 3020.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2021**; *42*: 3599 - 3726.
- Tkaczyszyn M, Skrzypczak T, Michałowicz J, et al. Iron deficiency as an emerging therapeutic target in patients stabilized after an episode of acute heart failure. *Cardiol J* **2021**; *28*: 962 – 969.
- Margulies K. DELIVERing Progress in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med* **2022**; *387*: 1138 - 1140.
- Gale SE, Nguyen B, Dunn SP, et al. Management of Iron Deficiency in Heart Failure: A Review of Evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* **2022**; *80*: 755 - 768.
- 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 - 1076.
- Wang F, Lian K, Hu ZX, et al. Mechanism of ferroptosis in chronic heart failure based on theory of "harmful hyperactivity and responding inhibition". *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **2023**; *48*: 4803 - 4811.
- 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 - 582.
- Köseoğlu FD, Özlek B. Anemia, Iron Deficiency, and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Inseparable Trio. *Angiology* **2023**; *33197231205674* doi: 10.1177/00033197231205674.
- Beale AL, Warren JL, Roberts N, et al. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* **2019**; *6*: e001012
- Zhang C. Essential f Pasricha SR, et al. Iron deficiency. *Lancet* **2021**; *397*: 233 -248.
- Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* **2020**; *105*: 260 - 272.
- Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell* **2017**; *168*: 344 - 361.
- Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta* **2015**; *1852*: 1347 - 1359.
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* **2013**; *93*: 1721 – 1741.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* **2010**; *142*: 24 – 38.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency. *Lancet* **2021**; *397*: 233 - 248.
- Alnuwaysir RI, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, et al. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med* **2022**; *11*: 1 - 30.
- Camaschella, C. Iron deficiency-anemia. *N Engl J Med* **2015**; *372*: 1832 - 1843.
- Tkaczyszyn M, Górniak KM, Lis WH, et al. Iron Deficiency and Deranged Myocardial Energetics in Heart Failure. *Int J Environ Res Public Health* **2022**; *19*: 17000.
- Savarese G, von Haehling S, Butler J, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J* **2023**; *44*: 14 – 27.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* **2013**; *34*: 827 - 834.
- Melenovsky V, Petrak J, Marcek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* **2017**; *19*: 522 –530.
- Sano S, Oshima K, Wang Y, et al K. Tet2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 β /NLRP3 inflammasome. *J Am Coll Cardiol* **2018**; *71*: 875 – 886.
- Rocha B, Cunha G, Menezes Falcao L. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* **2018**; *71*: 782 – 793.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Circulation* **2018**; *138*: 80 – 98.
- Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* **2009**; *1790*: 682 – 693.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet* **2016**; *387*: 907 - 916.
- Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) conference. *Kidney Int* **2021**; *99*: 1280 – 1295.
- Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev* **2008**; *13*: 393 - 404.
- World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations University. Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, Switzerland. World Health Organization 2001. Disponible en <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control> Acceso 23 de Octubre de 2023.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* **2017**; *92*: 1068 - 1078.
- Tkaczyszyn M, Comín-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* **2018**; *20*: 114 - 122.
- Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis* **2018**; *2018*: 9394060.
- Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* **2006**; *1* (Suppl 1): S4 - S8.
- Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res* **2020**; *116*: 91 – 100.
- Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficiency states. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2015**; *52*: 256 – 272.

42. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin saturation: a body iron biomarker. *Adv Clin Chem* **2016**; 75: 71 – 97.
43. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail* **2021**; 23: 919 – 932.
44. Masini G, Graham F, Pellicori P, et al. Criteria for Iron Deficiency in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* **2022**; 79: 341 – 351.
45. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. *Circ Heart Fail* **2018**; 11: e004519.
46. Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca HP. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. *Eur J Med Res* **2023**; 28: 15.
47. Dziegala M, Josiak K, Kasztura M. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle* **2018**; 9: 802 – 815.
48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* **2016**; 37: 2129 – 2200.
49. 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.
50. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* **2022**; 24: 4 – 131.
51. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2022**; 145: e895 – e1032.
52. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2023**; 44: 3627 – 3639.
53. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* **2013**; 368: 1210 – 1219.
54. Kang J, Park J, Lee JM, et al. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* **2018**; 218: 12 – 22.
55. Bianchi VE, von Haehling S. The treatment of chronic anemia in heart failure: a global approach. *Clin Res Cardiol.* **2023** doi: 10.1007/s00392-023-02275-4.
56. Fernández A, Thierer J, Fairman E, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* **2023**; 91 (Suplemento 2): 1 – 80.
57. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail* **2019**; 7: 36 – 46.
58. 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 – 3442.
59. 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 – 1966.
60. Karavidas A, Trognan E, Lazaros G, et al. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* **2021**; 23: 593 – 597.
61. Barakat M, Amin-Youseff G, Okonko D. Oral sucrosomial iron in heart failure with a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* **2021**; 23: 598 – 600.
62. Anand IS, Gupta P. How I treat anemia in heart failure. *Blood* **2020**; 136: 790 – 800.
63. Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease – a practical approach. *Ann Gastroenterol* **2013**; 26: 104 – 113.
64. Mircescu G, Crichton R, Geisser P. Iron therapy in renal anaemia. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. Disponible en <https://www.uni-med.de/iron-therapy-in-renal-anaemia.html> Acceso 23 de Octubre de 2023
65. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, et al. 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 – 1665.
66. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* **2017**; 136: 1374 – 1383.
67. 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 – 795.
68. Kapoor M, Schleinitz M, Gemignani A, et al. Outcomes of Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency Treated with Intravenous Iron: A Meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drugs Target* **2013**; 13: 35 – 44.
69. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **2023**; 25: 528 – 537.
70. Ambrosy AP, von Haehling S, Kalra PR, et al. Safety and efficacy of intravenous ferric derisomaltose compared to iron sucrose for iron deficiency Anemia in patients with chronic kidney disease with and without heart failure. *Am J Cardiol* **2021**; 152: 138 – 145.
71. Lerman JB, Newby LK. In HF with iron deficiency, IV ferric derisomaltose was associated with lower rates of HF hospitalization or CV death. *Ann Intern Med* **2023**; 176: JC40.
72. Vergallo R, Pedicino D. Intravenous ferric derisomaltose for patients with heart failure: does iron heart translate into IRONMAN. *Eur Heart J* **2023**; 44: 1203 – 1204.
73. Sawicki KT, Ardehali H. Ferric derisomaltose therapy and heart failure: implications and molecular insights. *Nat Cardiovasc Res* **2023**; 2: 3 – 5.
74. Vukadinović D, Abidin A, Emrich I, et al. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* **2023**; 112: 954 – 966.
75. Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **2023**; 25: 1080 – 1090.
76. 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 – 112.
77. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* **2013**; 15: 1267 – 1276.
78. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* **2015**; 17: 329 – 339.
79. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail* **2014**; 1: 52 – 58.
80. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* **2015**; 36: 657 – 668.

81. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients with Heart Failure. *Front Cardiovasc Med* **2021**; *8*: 709872.
82. 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 meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **2018**; *20*: 125 - 133.
83. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* **2023** doi: 10.1093/eurheartj/ehad586.
84. Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, et al. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* **2021**; *36*: 111 - 120.
85. Lacour P, Dang PL, Morris DA, et al. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT study. *ESC Heart Fail* **2020**; *7*: 1072 - 1084.
86. Martens P, Dupont M, Dauw J, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodeling following cardiac resynchronization therapy-the IRON-CRT trial. *Eur Heart J* **2021**; *42*: 4905 - 4914.
87. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* **2022**; *400*: 2199 - 2209.
88. Harrington J, Mentz RJ, Rockhold FW, et al. Baseline characteristics of patients in the randomized study to investigate the efficacy and safety of ferric carboxymaltose as treatment for heart failure with iron deficiency: HEART-FID trial. *Am Heart J* **2023**; *266*: 25 - 31.
89. Ogugua FM, Aguilar FA, Gamam A, et al. Treating Iron Deficiency (ID) Anemia in Heart Failure (HF) Patients with IV Iron: A Meta-Analysis. *Cureus* **2023**; *15*: e41895.
90. Kajimoto K, Minami Y, Otsubo S, et al. Association of admission and discharge anemia status with outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Differences between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2019**; *8*: 606 - 614.
91. 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 - 2476.
92. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* **2020**; *396*: 1895 - 1904.
93. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, et al., the AFFIRM-AHF Investigators, The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study, *Eur Heart J* **2021**; *31*: 3011 - 3020.
94. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, 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 Off J Ger Card Soc.* **2019**; *108*: 93 - 100.
95. Beale AL, Warren JL, Roberts N, et al. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* **2019**; *6*: e001012.
96. Gevaert AB, Mueller S, Winzer EB, et al. Iron deficiency impacts diastolic function, aerobic exercise capacity, and patient phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: a subanalysis of the OptimEx-clin study. *Front Physiol* **2022**; *12*: 757268.
97. Verelst F, Van Craenenbroeck E, Gevaert A. Iron deficiency in heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction: dotting the i's. *Eur Heart J* **2023**; *44*: 1383 - 1385.
98. López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas Martín P, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* **2022**; *9*: 133 - 145.
99. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp.* **2016**; *217*: 35 - 45.
100. Kassianides X, Bodington R, Bhandari S. An evaluation of ferric derisomaltose as a treatment for anemia. *Expert Rev Hematol* **2021**; *14*: 7 - 29.
101. Kalra PA, Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer®) in the management of patients with iron deficiency anemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis* **2016**; *9*: 53 - 64.
102. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* **2013**; *28*: 1793 - 1803.
103. Kassianides X, Bhandari S. Hypophosphataemia, fibroblast growth factor 23 and third-generation intravenous iron compounds: a narrative review. *Drugs Context* **2021** doi: 10.7573/dic.2020-11-3.
104. Detlie TE, Lindström JC, Jahnsen ME, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther* **2019**; *50*: 397 - 406.
105. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol* **2017**; *83*: 1118 - 1125.
106. Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, et al. Choice of high-dose intravenous iron preparation determines hypophosphatemia risk. *PLoS One* **2016**; *11*: e0167146.
107. Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. *Ther Clin Risk Manag* **2011**; *7*: 501 - 509.
108. Pollock RF, Muduma G. A patient-level cost-effectiveness analysis of iron isomaltoside versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in the United Kingdom. *J Med Econ* **2020**; *23*: 751 - 759.