

Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca

Cecilia Perel¹, Raúl J. Bevacqua²

Resumen

El hierro es un micronutriente esencial para la energía celular y el metabolismo, necesario para el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo. La deficiencia de hierro (DH) es una importante comorbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). No sólo es un factor importante en la patogénesis de la anemia, sino que también provoca graves consecuencias clínicas y de mal pronóstico en pacientes con IC.

La DH afecta a más del 50% de los pacientes con IC, siendo particularmente común en ancianos y pacientes con ciertas enfermedades crónicas. La prevalencia del déficit de hierro es mayor en las etapas más avanzadas de la IC, en mujeres, en pacientes con valores elevados de marcadores inflamatorios (por ej.: la proteína C reactiva), así como con incremento del NT-proBNP. Pero aun en los pacientes de bajo riesgo tales como los CF I-II (NYHA) la prevalencia se mantiene por encima del 30%.

La DH se asocia a una mala calidad de vida, deterioro de la tolerancia al ejercicio y mayor tasa de mortalidad, independiente de los efectos hematopoyéticos. Las Guías internacionales recomiendan detectar precozmente la DH en pacientes con sospecha de IC. Los datos indican que la DH tiene efectos perjudiciales en pacientes con enfermedad arterial coronaria, IC e hipertensión pulmonar, como así también en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La absorción intestinal de hierro, administrada por vía oral es pobre y hasta el 60% de los pacientes experimentan efectos secundarios gastrointestinales. Estos problemas pueden agravarse en la IC debido a la disminución de la absorción gastrointestinal y la escasa adherencia de estos pacientes debido a la polimedicación que reciben. La evidencia clínica de los beneficios del hierro vía oral es insuficiente. La administración de hierro por vía intravenosa (IV) ha demostrado que mejora la capacidad de ejercicio, la función cardíaca, la gravedad de los síntomas y la calidad de vida. Existe evidencia que sugiere que estas mejoras se producen independientemente de la presencia de anemia. Se observaron resultados similares en pacientes con IC sistólica y alteración de la fracción de eyección en los estudios FAIR-HF y CONFIRM-HF (doble ciego, controlado con placebo). La terapia con hierro IV puede ser mejor tolerada que el hierro por vía oral, aunque se espera la confirmación en estudios clínicos más grandes. Son necesarios el diagnóstico rutinario y el tratamiento de la DH en pacientes con IC sintomática, independientemente del estado de la anemia, convirtiéndose en un importante objetivo terapéutico; sin dejar de tener en cuenta que el exceso de hierro puede ser perjudicial en la enfermedad cardiovascular.

En esta actualización revisaremos el metabolismo del hierro en el contexto de anemia e IC; como así también, la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento de la DH con hierro IV en pacientes con IC.

Insuf Card 2016; 11 (2): 78-97

Palabras clave: Deficiencia de hierro - Hierro - Insuficiencia cardíaca - Anemia - Terapia con hierro - Oral - Intravenosa - Hecidina - Calidad de vida

Summary

Iron deficiency and heart failure

Iron is a micronutrient essential for cellular energy and metabolism, necessary for maintaining body homeostasis. Iron deficiency (ID) is an important co-morbidity in patients with heart failure (HF). A major factor in the pathogenesis

¹ Médica cardióloga. Especialista en Hipertensión Arterial. Miembro de *The American Heart Association* y *The American Stroke Association*. Council on *High Blood Pressure Research* (AHA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

² Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Raúl J. Bevacqua.
E-mail: raulbev@hotmail.com

Recibido: 13/02/2016
Aceptado: 20/05/2016

of anaemia, it is also a separate condition with serious clinical consequences (e.g. impaired exercise capacity) and poor prognosis in HF patients.

ID affects up to 50% of HF patients, being particularly common in the elderly and patients with certain chronic diseases. The prevalence of iron deficiency is higher in the more advanced stages of HF, in women, in patients with elevated levels of inflammatory markers (e.g. C-reactive protein) as well as increased NT-proBNP. But even in low-risk patients such as NYHA I-II the prevalence remains at over 30%. ID is associated with a poor quality of life, impaired exercise tolerance, and mortality independent of haematopoietic effects in this patient population. International Guidelines recommend a diagnostic work-up for iron deficiency in patients with suspected HF. Data indicate that ID has detrimental effects in patients with coronary artery disease, HF, and pulmonary hypertension, and possibly in patients undergoing cardiac surgery. Iron absorption from oral iron preparations is generally poor, with slow and often inefficient iron repletion; moreover, up to 60% of patients experience gastrointestinal side effects. These problems may be exacerbated in HF due to decreased gastrointestinal absorption and poor compliance due to pill burden. Evidence for clinical benefits using oral iron is lacking. Intravenous (IV) iron administration has been shown to improve exercise capacity, symptom severity, and quality of life. Evidence suggests that these improvements occur independently of the presence of anemia. Similar findings were observed in patients with systolic HF and impaired ejection fraction in the double-blind, placebo-controlled FAIR-HF and CONFIRM-HF trials. IV iron therapy may be better tolerated than oral iron, although confirmation in longer clinical trials is awaited. Routine diagnosis and management of ID in patients with symptomatic HF regardless of anaemia status is advisable, and, based on current evidence, prompt intervention using IV iron therapy should now be considered, while still having into account that excess iron can be detrimental in cardiovascular disease.

This update will review the iron metabolism in the context of anemia and HF; as well as the importance of early diagnosis and treatment of ID with IV iron in patients with HF.

Keywords: Iron deficiency - Iron - Heart failure - Anemia - Iron therapy - Oral - Intravenous - Hepcidin - Quality of life

Resumo

Deficiência de ferro e insuficiência cardíaca

O ferro é um micronutriente essencial para energia celular e metabolismo, necessário para a manutenção da homeostase do organismo. A deficiência de ferro (DH) é uma comorbidade importante em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Não é apenas um fator importante na patogênese da anemia, também provoca consequências clínicas graves e de prognóstico reservado em pacientes com IC. A DH afeta mais de 50% dos pacientes com IC, ela é particularmente comum em idosos e pacientes com determinadas doenças crônicas. A prevalência de deficiência de ferro é maior nos estágios mais avançados da IC, nas mulheres, em pacientes com níveis elevados de marcadores inflamatórios (Ex: proteína C reativa), bem como o aumento de NT-proBNP. Mas mesmo em pacientes de baixo risco tais como CF I-II (NYHA) a prevalência permanece acima de 30%. A DH está associada a uma qualidade de vida pobre, diminuição da tolerância ao exercício e maior taxa de mortalidade, independente dos efeitos hematopoiéticos. Diretrizes internacionais recomendam a detecção precoce da DH em pacientes com IC suspeita. Os dados indicam que a DH tem efeitos nocivos em pacientes com doença arterial coronariana, IC e hipertensão pulmonar, bem como em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A absorção intestinal de ferro, administrado por via oral é pobre e até 60% dos doentes experimentam efeitos secundários gastrointestinais. Estes problemas podem ser agravados no IC devido à diminuição da absorção gastrointestinal e adesão pobre dos pacientes, porque eles recebem polifarmácia. A evidência clínica de os benefícios de ferro oral é insuficiente. A administração de ferro intravenoso (IV) tem demonstrado melhorar a capacidade de exercício, a função cardíaca, a severidade dos sintomas e qualidade de vida. As evidências sugerem que estas melhorias produzam independentemente da presença de anemia. Resultados similares foram observados em pacientes com IC sistólica e fração de ejeção diminuída nos estudos FAIR-HF e CONFIRM-HF (double-blind, placebo-controlado). A terapia com ferro IV pode ser melhor tolerada do que o ferro oral, mas a confirmação é esperada em ensaios clínicos maiores.

O diagnóstico de rotina e o tratamento de DH em pacientes com IC sintomática, independentemente do estado de anemia, são necessários, tornando-se um objetivo terapêutico importante, tendo presente que o excesso de ferro pode ser prejudicial na doença cardiovascular.

Esta atualização irá rever o metabolismo do ferro no contexto de anemia e IC; bem como a importância do diagnóstico precoce e tratamento de DH com ferro IV em pacientes com IC.

Palavras-chave: Deficiência de ferro - Ferro - Insuficiência cardíaca - Anemia - Terapia de ferro - Oral - Intravenosa - Hepcidina - Qualidade de vida

Introducción

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es considerada, cada vez más, como una enfermedad multisistémica que, más allá del deterioro de la función cardíaca, también afecta a la capacidad funcional de otros órganos, especialmente, los riñones y el músculo esquelético. La anemia y la enfermedad renal crónica (ERC) son las comorbilidades más prevalentes en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca (IC) y ambas confieren, independientemente, un peor pronóstico¹.

El diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades concomitantes ha aumentado en los últimos años, pudiendo ser la respuesta de la alteración de la tolerancia al ejercicio².

La anemia en la ICC sería multifactorial, entre las principales causas puede ser la consecuencia de la reducción de la tasa de filtración glomerular (FG) y del flujo plasmático renal, de la deficiencia de la producción de eritropoyetina (EPO) y de la hemodilución³.

En un estudio de 148 pacientes con anemia e ICC, Opasich y col. demostraron que la mayoría de los pacientes (57%) presentaron anemia debido a una enfermedad crónica, indicando una producción inadecuada de EPO en relación con el grado de anemia y/o un defecto de suministro de hierro para la eritropoyesis. Ambos hallazgos parecen estar asociados con niveles elevados de citoquinas inflamatorias⁴.

Metabolismo del hierro

El hierro es un elemento esencial para la vida humana, puesto que participa prácticamente en todos los procesos de oxidación-reducción (reacción *redox*: reacción química en la que uno o más electrones se transfieren entre los reactivos, provocando un cambio en sus estados de oxidación). Lo podemos hallar formando parte esencial de las enzimas del ciclo de Krebs, en la respiración celular y como transportador de electrones en los citocromos. Está presente en numerosas enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad celular, tales como las catalasas, peroxidasas y oxigenasas⁵. Su elevado potencial *redox*, junto a su facilidad para promover la formación de compuestos tóxicos altamente reactivos, determina que el metabolismo de hierro sea controlado por un potente sistema regulador⁶.

El hierro puede donar electrones en su forma hierro ferroso (Fe^{2+}) y aceptar electrones en su forma hierro férrico (Fe^{3+}). Por esta razón el hierro se une a proteínas para hacerse soluble en soluciones acuosas, tales como la sangre; sin el riesgo de generar radicales libres⁷.

Puede considerarse que el hierro en el organismo se encuentra formando parte de 2 compartimientos: uno funcional, formado por los numerosos compuestos, entre los que se incluyen la hemoglobina (Hb), la mioglobina, la transferrina y las enzimas que requieren hierro como cofactor o como grupo prostético, ya sea en forma iónica

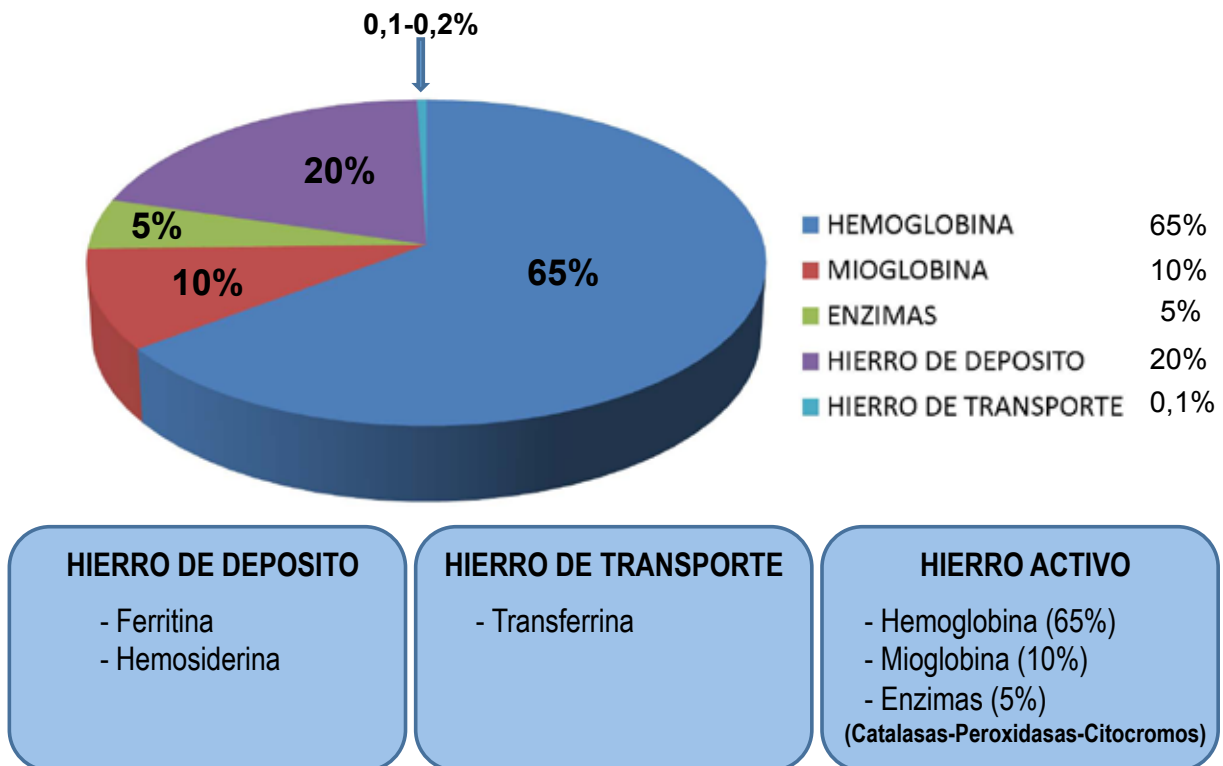


Figura 1. Distribución del hierro en el organismo.

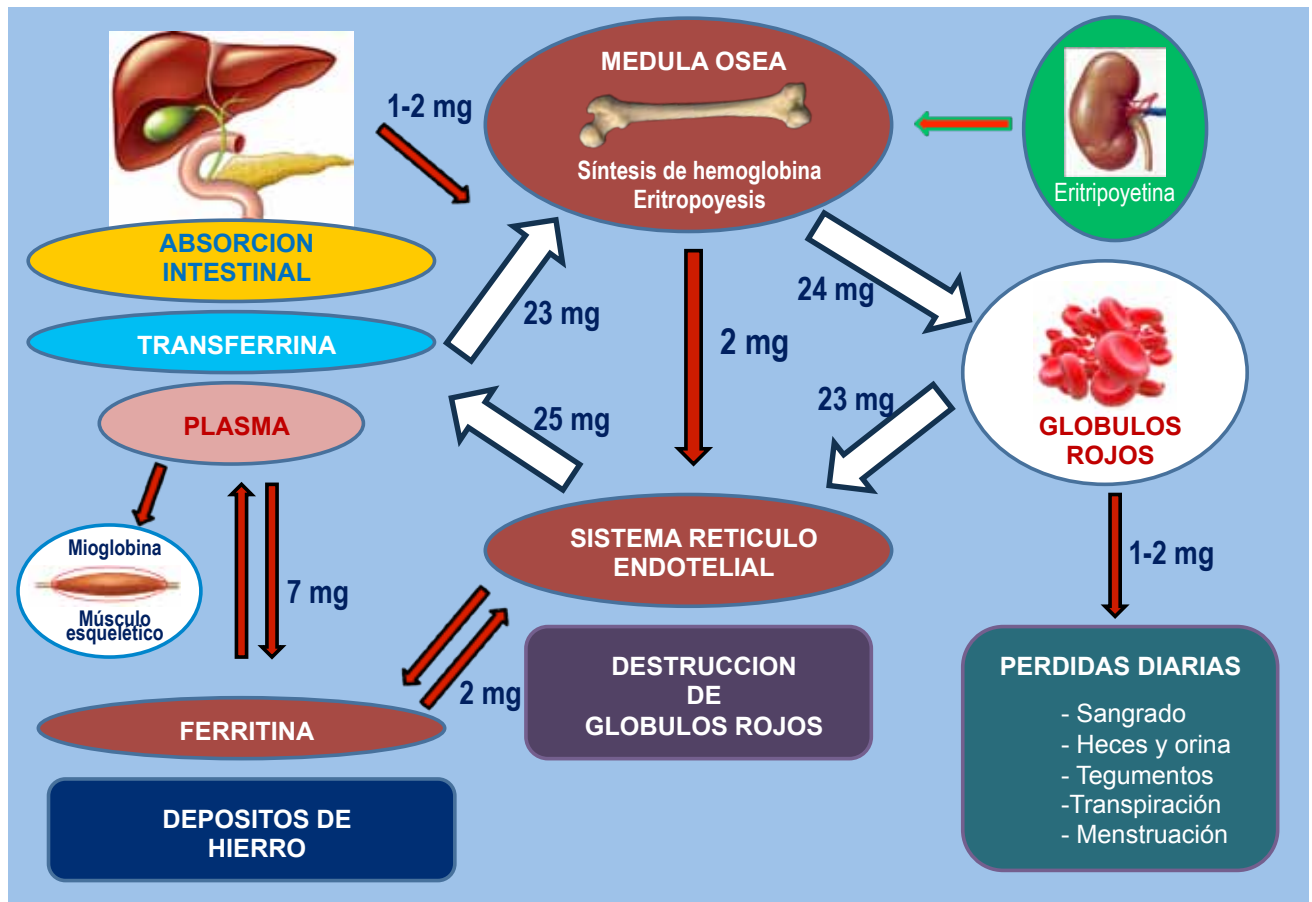


Figura 2. Esquema del metabolismo del hierro en el organismo.

o como grupo hemo, y dos, el compartimiento de depósito, constituido por la ferritina y la hemosiderina, que constituyen las reservas corporales de este metal⁸.

El contenido total de hierro de un individuo normal es aproximadamente de 3,5 a 4 g en la mujer y de 4 a 5 g en el hombre⁹.

En individuos con un estado nutricional óptimo, alrededor del 65% del hierro se encuentra formando parte de la Hb, otro 15% está contenido en las enzimas y la mioglobina, otro 20% como hierro de depósito y sólo entre el 0,1 y 0,2% se encuentra unido a la transferrina como hierro circulante (Figura 1)¹⁰.

La circulación del hierro entre estos 2 compartimientos se produce a través de un ciclo prácticamente cerrado y muy eficiente (Figura 2). Del total del hierro que se moviliza diariamente, sólo se pierde una pequeña proporción a través de las heces, la orina, el sudor y la descamación celular. La reposición de esta pequeña cantidad se realiza a través de la ingesta, a pesar de que la proporción de hierro que se absorbe de los alimentos es muy baja, entre 1 y 2 mg (aproximadamente, el 10% de la ingesta total). En un adulto normal, la Hb contiene aproximadamente 2 g de hierro (3,4 mg/g de Hb), que luego de los 120 días de vida media de los eritrocitos, cedidos a los fagocitos del sistema retículo-endotelial (SRE) a razón de 24 mg/día; de los cuales, 1 mg en los hombres y 2 mg en las mujeres son excretados diariamente. El SRE recibe también un

remanente de hierro que proviene de la eritropoyesis ineficaz (aproximadamente 2 mg). De los 25 mg contenidos en el SRE, 2 mg se encuentran en equilibrio con el compartimiento de depósito y 23 mg son transportados totalmente por la transferrina hasta la médula ósea para la síntesis de Hb. Para cerrar este ciclo, la médula requiere diariamente 25 mg, de los cuales 23 mg provienen del SRE y de 1 a 2 mg de la absorción intestinal. Aproximadamente, 7 mg se mantienen en equilibrio entre la circulación y los depósitos (Figura 2)¹¹.

Absorción de hierro

En un individuo normal, las necesidades diarias de hierro son muy bajas en comparación con el hierro circulante, por lo que sólo se absorbe una pequeña proporción del total ingerido. Esta proporción varía de acuerdo con la cantidad y el tipo de hierro presente en los alimentos, el estado de los depósitos corporales del mineral, las necesidades, la actividad eritropoyética y una serie de factores lumbinales e intralumbinales que interfieren o facilitan la absorción¹².

Puesto que el hierro no es excretado activamente del cuerpo, la hemostasis del hierro está regulada principalmente por la absorción de hierro en el duodeno y el yeyuno proximal (Figura 3)¹³. Existen dos diferentes vías de absorción del hierro: uno para el hierro hemo (hierro que participa

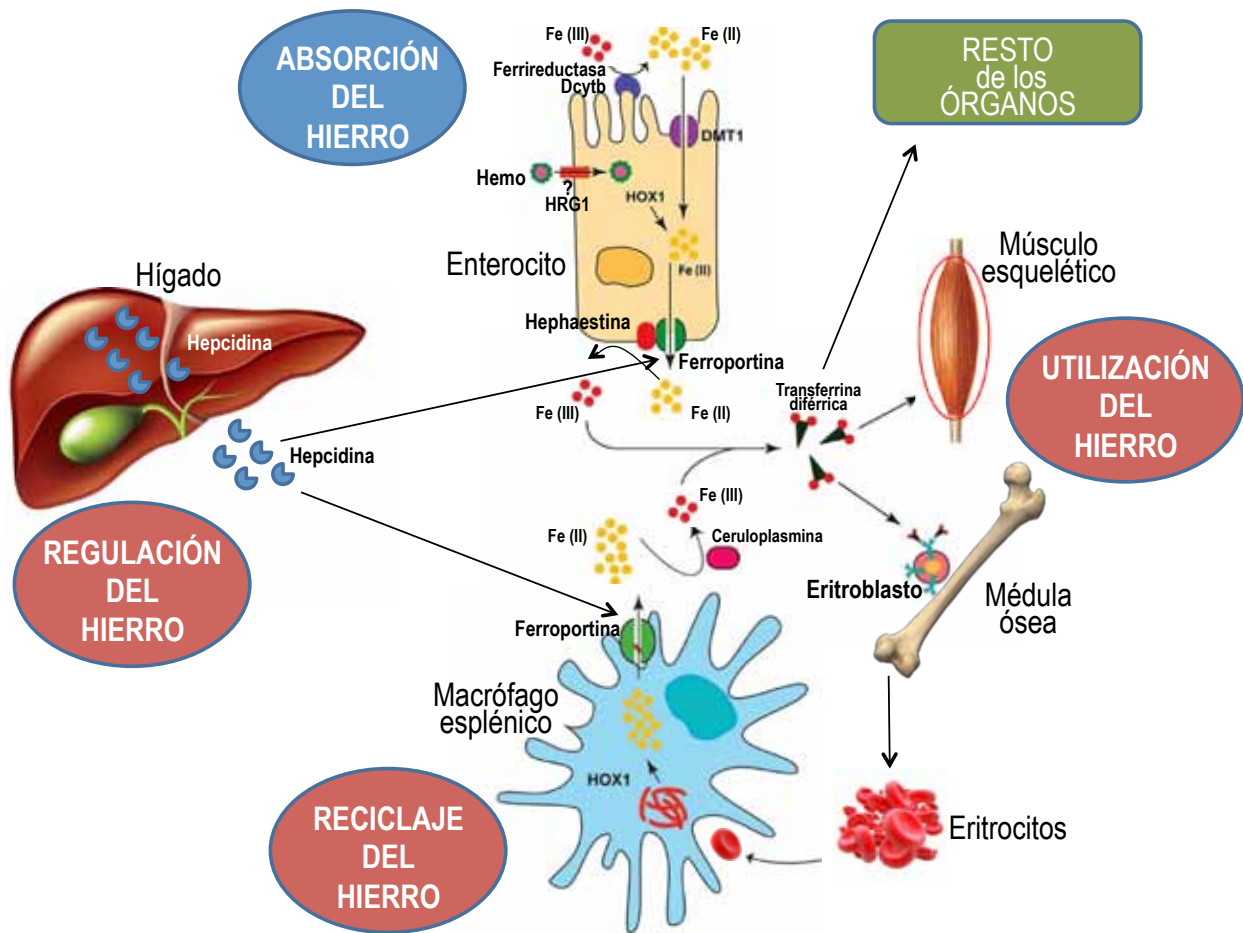


Figura 3. Regulación del metabolismo del hierro sistémico. Órganos y tipos de células que participan en el balance del hierro sistémico. Los enterocitos duodenales absorben el hierro de la dieta a través del DMT1 (transportador de metales divalentes) localizado en la superficie apical tras la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} por la Dcytb (citocromo b duodenal). Los macrófagos del sistema retículo-endotelial esplénico reciclan el hierro de los glóbulos rojos envejecidos. Ambos tipos de células liberan hierro a la circulación a través de la ferroportina con la ayuda de hephaestina, que oxida Fe^{2+} a Fe^{3+} . El hierro también es oxidado por la ceruloplasmina en la circulación. La transferrina plasmática captura y circula el hierro por todo el organismo. La hormona hepática, hepcidina, regula el flujo de salida de hierro a partir de estas células mediante la regulación de la estabilidad de la ferroportina. La síntesis y la secreción de hepcidina por los hepatocitos están influenciadas por los niveles de hierro en el organismo, así como las condiciones que afectan al metabolismo del hierro tales como la inflamación, el estrés del retículo-endotelial, la eritropoyesis y la hipoxia. Modificado de Guix P et al. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(2):86-93. Anderson ER, Shah YM. *Compr Physiol* 2013;3(1): 315-330. Pantopoulos K et al. *Biochemistry* 2012;51(29): 5705-5724. Miller JL. *Perspect Med* 2013;3:a011866. Chatzis NA. *HOSPITAL CHRONICLES* 2014; 9(2):1-10. HRG1: heme response gene-1. Dcytb: citocromo b duodenal. DMT1: transportador de metales divalentes. HOX1: hemo oxigenasa 1. Fe^{2+} : hierro en forma ferrosa. Fe^{3+} : hierro en forma férrica.

en la estructura del grupo hemo y, por tanto, se encuentra formando parte de la Hb, mioglobina y diversas enzimas, como citocromos, etc.) sobre todo con destino a las porfirinas en los alimentos a base de carne, y otro para el hierro no hemo, que se encuentra principalmente en vegetales. El hierro hemo constituye sólo el 10% del hierro de la dieta, pero debido a una mayor biodisponibilidad que representa el 30% del total del hierro absorbido, realizándolo a través de un transportador de membrana específico. El hierro no hemo se encuentra principalmente en estado férrico (Fe^{3+}) y se reduce al estado ferroso (Fe^{2+}) en la membrana apical del enterocito por una ferri-reductasa (que recibe el nombre de Dcytb: citocromo b duodenal)¹⁴, que es inducida por la deficiencia de hierro (DH).

La vitamina C, los aminoácidos que contienen cisteínas, y el jugo gástrico (ácido) reducen al hierro no hemo (Fe^{3+}) a la forma más fácilmente absorbible (Fe^{2+})¹⁵. Por otro lado, taninos (té, café), oxalatos (espinaca), fosfatos (leche), los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones reducen la absorción del hierro no hemo⁷.

Una vez en el interior del enterocito, el hierro es liberado por una hemo oxigenasa. La captación de hierro tiene lugar a ambos lados del epitelio intestinal: la membrana apical y la membrana basolateral^{16,17}.

La membrana apical del enterocito maduro está especializada en el transporte de hierro hemo y de hierro ferroso (Fe^{2+}) procedente de la dieta al interior del enterocito. Se han propuesto tres vías de entrada. La mejor caracterizada

es la captación de hierro ferroso por el transportador de metales divalentes DMT1 (*divalent metal transporter 1*, también llamado Nramp 2 o DCT1)^{18,19}. Este transportador introduce hierro ferroso (Fe^{2+}) y otros cationes divalentes a través de la membrana apical desde el lumen intestinal hasta el enterocito. La segunda vía permite la entrada del grupo hemo procedente de la degradación de la Hb contenida en la dieta²⁰. En tercer lugar, se ha propuesto una vía para la entrada de hierro férrico (Fe^{3+})²¹, en la que se incluirían mucinas intestinales: una proteína de 56 kD, llamada mobilferrina, una integrina y una reductasa férrica (Figura 3).

Paso de hierro a través de la membrana basolateral al plasma

Una vez en el enterocito, el hierro pasa a formar parte de un *pool* en el interior de la célula (el acumulado como ferritina o el exportado hacia el plasma), donde se une a la transferrina plasmática previa oxidación a hierro férrico (Fe^{3+}). Varias proteínas forman parte del transporte de hierro a través de la membrana basolateral de los enterocitos de las vellosidades: la ferroportina 1 (FP1)²², también denominada proteína reguladora de hierro IREG1²³ o proteína transportadora de metales MTP1²⁴, y una ferroxidasa llamada hephaestina (Hp)²⁵. Estas proteínas actúan al parecer conjuntamente en el proceso de paso del hierro intracelular al plasma (Figura 3).

Transporte

El hierro es transportado por la transferrina, que es una glicoproteína de aproximadamente 80 kDa de peso molecular, sintetizada en el hígado, que posee 2 dominios homólogos de unión para el hierro férrico (Fe^{3+})²⁶. Esta proteína toma el hierro liberado por los macrófagos producto de la destrucción de los glóbulos rojos o el procedente de la mucosa intestinal, se ocupa de transportarlo y hacerlo disponible a todos los tejidos que lo requieren¹⁰. Se le denomina apotransferrina a la proteína que no contiene hierro, transferrina monoférrica cuando contiene un átomo de hierro y diférrica cuando contiene 2 átomos. Cuando todos los sitios de transporte están ocupados se habla de transferrina saturada, correspondiendo alrededor de 1,41 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de transferrina²⁷. En condiciones fisiológicas, la concentración de transferrina excede la capacidad de unión necesaria, por lo que alrededor de dos tercios de los sitios de unión están desocupados¹⁰. En el caso de que toda la transferrina esté saturada, el hierro que se absorbe no es fijado y se deposita en el hígado. La vida media normal de la molécula de transferrina es de 8 a 10 días, aunque el hierro que transporta tiene un ciclo más rápido, con un recambio de 60 a 90 minutos como promedio²⁸. Del total de hierro transportado por la transferrina, entre el 70% y el 90% es captado por las células eritropoyéticas²⁹ y el resto es captado por los tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidases, otras enzimas y proteínas que lo requieren como cofactor.

Captación celular

Todos los tejidos y células poseen un receptor específico para la transferrina, a través de cuya expresión en la superficie celular, regulan la captación del hierro de acuerdo con sus necesidades. La concentración de estos receptores es máxima en los eritroblastos (80% del total de los receptores del cuerpo), donde el hierro es captado por las mitocondrias para ser incluido en las moléculas de protoporfirina durante la síntesis del grupo hemo. A medida que se produce la maduración del glóbulo rojo, la cantidad de receptores va disminuyendo, debido a que las necesidades de hierro para la síntesis de la Hb son cada vez menores³⁰.

El receptor de la transferrina es una glicoproteína constituida por 2 subunidades, cada una de 90 kDa de peso molecular, unidas por un puente disulfuro. Cada subunidad posee un sitio de unión para la transferrina. Estos receptores se encuentran anclados en la membrana a través de un dominio transmembrana, que actúa como péptido señal interno³¹, y poseen además un dominio citosólico de aproximadamente 5 kDa³². Se ha observado la presencia de moléculas de receptor circulando en el plasma sanguíneo, que son incapaces de unir transferrina, puesto que carecen de sus porciones transmembranosa y citosólica; a estos receptores se les conoce como receptor soluble. No obstante su incapacidad de unir transferrina, se ha encontrado una relación directa entre la concentración de receptor circulante y el grado de eritropoyesis; por eso, en la DH hay un aumento de la concentración de receptores solubles^{33,34}.

El receptor de transferrina desempeña un papel fundamental en el suministro de hierro a la célula, puesto que la afinidad del receptor por el complejo hierro-transferrina (al pH ligeramente alcalino de la sangre) depende de la carga de hierro de la proteína. La afinidad máxima se alcanza cuando la transferrina está en su forma diférrica¹⁰. El complejo hierro-transferrina-receptor es internalizado en la célula a través de un proceso de endocitosis. El cambio del pH ligeramente alcalino al pH ácido del endosoma provoca un cambio en la estabilidad del complejo que ocasiona la disociación espontánea de los átomos de hierro; por su parte, la transferrina se mantiene unida al receptor hasta que un nuevo cambio de pH, en sentido contrario, al nivel de la membrana, provoca la ruptura del complejo y la consiguiente liberación de la transferrina que queda nuevamente disponible para la captación y transporte del hierro circulante¹⁰.

La liberación del hierro unida a la transferrina dentro de la célula es secuencial. La primera molécula es liberada por el pH ácido del citosol, mientras la segunda requiere ATP para su liberación.

El hierro liberado en el torrente sanguíneo se une a la apotransferrina y produce la transferrina, que transporta el hierro a todas las células del cuerpo⁷.

Los niveles de transferrina se correlacionan inversamente con las reservas de hierro acumuladas en el cuerpo. Estas moléculas de transferrina se unen a receptores de trans-

ferrina en la superficie de las células y este complejo es internalizado. En las células eritroides, el hierro se mueve principalmente en la mitocondria para ser utilizados en síntesis del hemo para la posterior formación de la Hb fuera de la mitocondria. En las células no eritroides, el hierro se almacena en forma de ferritina y hemosiderina³⁵. La concentración de receptores de transferrina soluble en el plasma se incrementa en la DH, pero no por la respuesta en fase aguda, ayudando a diferenciar entre anemia por DH y anemia por enfermedad crónica³⁶.

Hepcidina

La hepcidina es un péptido sintetizado por el hígado en respuesta a: un aumento de la saturación de la transferrina (TSAT), infección microbiana o inflamación, que bloquea la absorción intestinal de hierro y la liberación de hierro desde el hígado y el bazo (regula la liberación de hierro almacenado en los enterocitos y hepatocitos), causando la degradación de la proteína transportadora de hierro (ferroportina) mediante la unión a ella³⁷.

Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias tales como interleuquina-6 (IL-6) mejoran la producción y la liberación de la hepcidina^{36,38,39}.

En un estudio reciente publicado por Jankowska y col., las primeras etapas de la IC sistólica se caracterizan por altos niveles de hepcidina circulante⁴⁰. Sin embargo, los niveles de hepcidina disminuyen conforme la severidad de la progresión de la IC y del desarrollo de la DH. Por otra parte, los niveles disminuidos de hepcidina se asocian independientemente con mal pronóstico⁴⁰. Los autores han planteado la hipótesis de que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la DH en la IC fueron claramente distintos de los de las enfermedades inflamatorias crónicas, requiriéndose más estudios para poder demostrarlo.

Corrección de la anemia

En un estudio pequeño, Silverberg y col.⁴¹ observaron un beneficio en la corrección de la anemia en pacientes con ICC y ERC con EPO y hierro por vía intravenosa (IV). Lográndose un incremento de la hemoglobinemía, de la clase funcional (CF), de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) y la disminución de las hospitalizaciones por IC. Debido a estos entusiastas resultados, los agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE) recibieron la mayor atención de la comunidad médica, realizándose estudios aleatorizados para evaluar los beneficios de la administración de AEE en pacientes con anemia e ICC. Y a su vez, el aporte de suplementos de hierro recibió sólo un papel secundario, corrigiéndose sólo en dosis por vía oral⁴² en lugar de realizarlo por vía IV, excepto en los estudios de Silverberg y en un estudio realizado por Comín-Colet y colaboradores^{43,44}.

Dos meta-análisis de esos estudios con AEE demostraron un efecto beneficioso sobre las hospitalizaciones por IC y

algunos signos de mejoría de los síntomas, sin incremento de la tasa de mortalidad u otros efectos adversos^{45,46}.

Sin embargo, estudios más grandes no demostraron una significativa mejora en la capacidad de ejercicio a pesar del aumento de la hemoglobinemía^{47,48}.

Si evaluamos a los pacientes con ICC que se incluyeron en el estudio TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® [darbepoetin alfa] Therapy*), diseñado para evaluar el tratamiento con AEE en pacientes diabéticos con ERC y anemia; ellos presentaron un efecto neutro sobre la tasa de mortalidad y eventos de IC no fatales⁴⁹. En esta situación, es necesario un estudio clínico de un adecuado número de pacientes. El estudio RED-HF (*Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure*) con 2278 pacientes demostró la no existencia de beneficio con la administración con darbepoetin para mejorar los síntomas en pacientes con ICC y anemia^{50,51}.

Estos resultados se suman a los estudios que demostraron mejoras clínicas al utilizar sólo hierro intravenoso (IV) en pacientes con ICC y DH, con o sin anaemia⁵²⁻⁵⁶.

En el estudio FAIR-HF (*Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*), 459 pacientes fueron asignados al azar para recibir hierro IV, de ellos, 304 recibieron carboximaltosa férrica y 155 recibieron placebo. En pacientes sintomáticos con ICC crónica y DH, luego de 24 semanas de tratamiento con carboximaltosa férrica mejoraron significativamente: el estado de salud, la CF (disnea), la capacidad al ejercicio y la calidad de vida. Estos hallazgos se observaron en pacientes con ICC que presentaban DH, ya sea con o sin anemia⁵⁵. Además la carboximaltosa férrica fue bien tolerada. Entre los pacientes que recibieron hierro IV, se reportó que el 50% había mejorado mucho o moderadamente, en comparación con el 28% de los pacientes que recibieron placebo, de acuerdo con la evaluación global de cada paciente (odds ratio de mejora: 2,51; 95% IC: 1,75-3,61). También se presentó una mejora significativa en la CF según *New York Heart Association* (NYHA), en la distancia en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) y en evaluaciones de calidad de vida. No hubo diferencias en los eventos adversos, evidenciándose una tendencia de un menor número de hospitalizaciones por cualquier enfermedad cardiovascular en el grupo que recibió hierro IV⁵⁵. Estos hallazgos también fueron hallados en el estudio FERRIC-HF (*Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*), confirmando el concepto de que el deterioro en el rendimiento físico en modelos animales con DH debe a dos factores: uno, que el deterioro de la capacidad oxidativa del músculo esquelético disminuye la mioglobina, la citocromo mitocondrial, el contenido de hierro-sulfuro y la capacidad oxidativa mitocondrial total; y dos, la disminución del transporte de oxígeno cuando se desarrolla anemia⁵⁷.

En este estudio, se randomizaron 35 pacientes con ICC (edad promedio 64 ± 13 años, consumo de oxígeno [VO₂] pico de 14,0 ± 2,7 ml/kg/min) que recibieron durante 16

semanas tratamiento con hierro EV o placebo. Las conclusiones del mismo informaron una mejora en la capacidad del ejercicio y los síntomas, en los pacientes con ICC que presentaban DH. Estos beneficios fueron aun más evidentes en los pacientes con anemia⁵⁷.

Deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca

La DH es una de las enfermedades de comorbilidad más predominantes en ICC. En ausencia de cualquier tratamiento con hierro, se estima que hasta el 50% de los pacientes con IC presentan niveles bajos de hierro disponible⁵⁸. La prevalencia de la DH es mayor en las etapas más avanzadas de la IC (CF III y IV según NYHA), en las mujeres y en pacientes con altos niveles de marcadores inflamatorios (tales como la proteína C reactiva), así como con aumento de los niveles de NT-proBNP^{59,60}; pero, incluso en pacientes de bajo riesgo, como en CF I ó II (NYHA), la prevalencia se mantiene >30%^{58,59}. Por lo tanto, parece razonable ahondar más en la patogénesis de la anemia en pacientes con ICC. Aunque la vitamina B12 o la deficiencia de ácido fólico deben ser evaluadas, ya que pueden afectar hasta al 19% de los pacientes con ICC y anemia, parecen tener de una importancia secundaria¹.

La DH juega un papel principal en la anemia de los pacientes con ICC, y puede contribuir a la resistencia de la EPO, como es la falta de respuesta de la médula ósea a la EPO, en ausencia de una adecuada reserva de hierro⁷. Estas estimaciones incluyen tanto a la DH absoluta (cuando las reservas de hierro son bajas) como a la DH funcional (cuando el aporte de hierro es insuficiente para satisfacer la demanda de la eritropoyesis y otras funciones celulares normales a pesar tener abundante hierro corporal). Los dos estados tienen diferentes etiologías. Varios cambios fisiopatológicos en la ICC predisponen a los pacientes a la DH absoluta, que por lo general se define como una ferritina en sangre <100 µg/L^{38,61,62}. La mala alimentación de estos pacientes es frecuente, y aun más en aquellos con enfermedad renal concomitante que deben cumplir con una dieta hipoproteica (y por lo tanto un bajo contenido de hierro)⁶³. La baja ingesta de hierro puede ser agravada por los cambios fisiológicos y funcionales a la pared intestinal que pueden afectar la captación de hierro por el intestino, incluyendo la presencia de edema de la mucosa y reducción del flujo de sangre gastrointestinal⁶⁴ (Tabla 1). Los pacientes con IC también están en riesgo de pérdida de hierro secundaria a una gastritis o úlcera causada por la farmacoterapia concomitante, sumado a una proteinuria derivada de la ERC^{65,66}. Por último, la administración de fármacos antiplaquetarios o agentes anticoagulantes incrementa la susceptibilidad a la hemorragia, con la

Tabla 1. Etiología de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca

Causa	Mecanismo	Comentario
Ingesta de hierro reducida	Anorexia Dieta baja en proteínas	Las dietas bajas en proteínas son recomendadas para la enfermedad renal concomitante
Alteración de la absorción intestinal	Edema de la mucosa Disminución de vaciado gástrico Alteración de la motilidad intestinal Reducción del flujo sanguíneo intestinal de vellosidades y/o mesentérica Reducción del flujo sanguíneo portal Proceso de captación de hierro perturbado	Puede alterar la permeabilidad del epitelio intestinal Los factores que contribuyen incluyen la sobreactivación del sistema nervioso simpático, fármacos concomitantes, gastroparesia diabética Restringe la difusión pasiva del tejido intestinal a la sangre Alteración de la expresión de los transportadores de hierro observado en el duodeno
Daños tracto gastrointestinal	Gastritis Úlceras	Pérdida de hierro por hemorragia gastrointestinal
Uremia	Pérdida de hierro en proteínas	Proteinuria asociada con enfermedad renal crónica concomitante
Medicación	Antiplaquetarios (aspirina, etc.) Anticoagulantes Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Puede contribuir a la pérdida de sangre gastrointestinal Provocan deficiencia de hierro a través de una mayor demanda de la eritropoyesis
Venopunción	Venopunción frecuente para análisis de sangre	
Inflamación crónica	Alteración en la liberación de hierro de las células de almacenamiento (deficiencia funcional de hierro)	Las citoquinas inflamatorias estimulan el aumento de la producción de hepcidina, inhibiendo el transporte de hierro de los macrófagos y hepatocitos mediante el bloqueo de la exportación a través de la ferroportina

consiguiente pérdida hemática⁶⁷. La DH funcional, por el contrario, surge del estado inflamatorio generalizado que caracteriza a la IC.

En un estudio, Nanas y col.⁶⁸ observaron que, a pesar de parecer adecuadas las reservas de hierro evaluados por la ferremia y la ferritina, más del 73% de los pacientes con anemia, función renal normal e ICC avanzada presentaban DH de acuerdo con la evaluación de la aspiración de médula ósea. Este estudio demostró que ni los niveles de hierro del suero, ni los de ferritina son confiables para identificar DH.

La causa de estos niveles de ferritina sérica puede corresponder a mediadores de la inflamación que acompañan al síndrome de ICC, y esto se debe a que en estos pacientes un mayor valor de ferritina (<100 µg/L) define a la DH absoluta⁵⁵.

La DH funcional se define generalmente en la IC como una ferritina <300 µg/L con TSAT <20%.

Mientras que la DH se identifica generalmente basada en la clínica, en los niveles de ferritina y de TSAT, debido a su facilidad de uso y amplia disponibilidad, hay que señalar que, o bien la inflamación o estrés oxidativo pueden aumentar artificialmente las concentraciones de ferritina, independientemente del estado de hierro real. En contraste con otros cuadros clínicos, se debe tener en cuenta un estado inflamatorio crónico cuando el umbral de ferritina (que define el almacenamiento en la DH) aumenta a más de 100 µg/L en pacientes con IC. Los estudios FAIR-HF⁵⁵ y CONFIRM-HF⁶⁹ confirmaron resultados beneficiosos cuando la ferritina y la TSAT son utilizados para definir los criterios de inclusión y los umbrales para el tratamiento de mantenimiento⁷⁰. Sin embargo, el diagnóstico basado en la ferritina y la TSAT puede ser inadecuado en la enfermedad avanzada⁶⁸ o en la IC aguda^{61,71}, cuando la ferritina se convierte en un marcador poco confiable. Por lo tanto, la DH puede ser infradiagnosticada en este tipo de pacientes. La medición de los receptores de transferrina soluble, la hepcidina o la Hb contenida en los reticulocitos puede ofrecer una evaluación más sensible de los niveles de hierro y de la respuesta al tratamiento⁶¹, siendo estas técnicas más ampliamente aceptadas en el futuro.

La DH está estrechamente asociada con bajos niveles de Hb en pacientes con IC^{60,72}. En un estudio poblacional en Canadá, Ezekowitz y col. han sugerido que la anemia por enfermedad crónica es predominante, seguida de la anemia por DH⁷³, igualmente ambos sugieren que la DH disponible para la hematopoyesis en los eritrocitos es la causa de la anemia.

Diagnóstico de la deficiencia de hierro

Convencionalmente, la atención se ha centrado en el efecto de la inadecuada oferta de hierro en la eritropoyesis, resultando el consiguiente riesgo de anemia.

El diagnóstico de la DH en pacientes con ICC es importante, ya que el hierro es un cofactor esencial para las proteínas hemo y no hemo que participan en actividades

celulares, tales como el transporte, almacenamiento y consumo de oxígeno (como un componente de la mioglobina), la generación de energía celular (como parte de las enzimas oxidativas y proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial del metabolismo oxidativo) en el músculo esquelético y miocardiocitos, la síntesis y degradación de los lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos y en la eritropoyesis⁷⁴.

En pacientes con IC, se ha demostrado que el miocardio tiene un contenido de hierro reducido⁷⁵, siendo posible que el agotamiento de hierro miocárdico juega un papel en el deterioro de la función sistólica. Varios estudios observacionales han evaluado la asociación entre la DH y los resultados en pacientes con IC^{58-60,73,76-79}. En la mayoría de los estudios, independientemente de que los pacientes tuvieran anemia o no, o de la severidad de la IC, la presencia de DH mostró una asociación significativa con la mortalidad^{58,59,76,77}. Sólo en un análisis, no se encontró correlación, pero en él no se evaluó la severidad de la enfermedad (medida con CF según NYHA y niveles de NT-proBNP)⁶⁰. En general, el aumento de riesgo de mortalidad parece estar en el orden del 40-50%^{58,59}.

La evaluación del metabolismo del hierro debe incluir la determinación de: hierro sérico, transferrina, TSAT, y ferritina (Tabla 2). En el estudio FAIR-HF, la verdadera DH fue definida como la ferritina <100 µg/L, normalmente acompañada de una elevada transferrina y una baja TSAT. En estos pacientes, una hemorragia manifiesta y/o una dieta deficiente deben ser tenidos en cuenta al ser evaluados, pareciendo lógico que ellos responderán al tratamiento de hierro IV. Los pacientes con DH funcional, definidos con una ferritina entre 100 y 299 µg/L y una TSAT <20%, también se beneficiaron con la terapia de hierro IV. Si tenemos en cuenta a la anemia de la ICC como una anemia de enfermedades crónicas, entonces habrá un aumento en la captación y retención de hierro en las células del sistema retículo-endotelial. Esto se alcanza por la expresión del DMT1, que está regulado por citoquinas. El DMT1 introduce al hierro transportado dentro de las células de la mucosa intestinal y dentro de los macrófagos activados; pero la exportación de hierro a partir de estas células es inhibida por la regulación negativa de la expresión de

Tabla 2. Estudio del metabolismo del hierro en la insuficiencia cardíaca

Variable	Normal	Deficiencia de hierro funcional	Deficiencia de hierro verdadero
Hierro	6-27 µmol/L	Disminuido	Disminuido
Transferrina	25-45 µmol/L	Normal o disminuido	Aumentado
TSAT	20-45%	Disminuido	Disminuido
Ferritina	100-300 mg/L	Normal	Disminuida
TSAT: saturación de transferrina			

ferroportina por medio de un aumento de la hepcidina⁴⁴ (Figura 3).

Esta proteína también inhibe la absorción de hierro en el intestino. Los niveles de hepcidina parecen reflejar la carga de hierro y la respuesta a la EPO más que la de la inflamación y la resistencia a la EPO⁸⁰. Por lo tanto, esto implicaría una ferritina normal o aumentada con hierro sérico bajo, baja transferrina, TSAT baja y por lo tanto poca disponibilidad de hierro en la médula ósea³⁶. En un reciente estudio de 546 pacientes con ICC sistólica, la DH (absoluta o funcional) fue encontrada en el 37% de los pacientes y la DH, pero no la anemia, estaba relacionado con un mayor riesgo de muerte o trasplante cardíaco en el análisis multivariable, lo que refuerza su importancia como predictor independiente de un resultado desfavorable⁵⁹.

Estudios en animales y humanos han sugerido una fuerte relación causal entre todos los niveles de DH (incluso en ausencia de anemia) y el grado de actividad física⁸¹. Estudios con roedores con anemia por DH han mostrado una mejora sustancial en la marcha dentro de las 15-18 horas de la administración de hierro, a pesar que los niveles de Hb no estaban alterados^{82,83}. Hay evidencia de que la DH, y no la anemia, sea un predictor independiente de la intolerancia al ejercicio en pacientes con IC. En un estudio prospectivo, Jankowska y col. midieron el VO_2 pico y la respuesta respiratoria al ejercicio, en 155 pacientes con IC estable (CF I a IV, NYHA) y una media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 26%⁷⁸. La DH fue definida como ferritina $<100 \mu\text{g/L}$ ó 100 a $300 \mu\text{g/L}$ con TSAT $<20\%$. Los resultados indicaron una significativa reducción de la tolerancia al ejercicio en pacientes con DH frente a los pacientes con hierro adecuado, una diferencia que se mantuvo después del ajuste de las variables demográficas y clínicas⁷⁸. Estos datos confirman los resultados de un estudio prospectivo anterior, realizado por Okonko y col. en 27 pacientes con IC, en quienes la DH fue definida como una TSAT $<20\%$ ⁵⁴. La influencia negativa de la DH en la tolerancia al ejercicio puede estar relacionado con los efectos no hematopoyéticos de hierro, sobre todo si se tiene en cuenta su papel en la función mitocondrial de las células con alta demanda de energía, tales como los cardiomiocitos y los miocitos esqueléticos^{61,75}. Las mitocondrias son los sitios clave de procesamiento del hierro celular, donde no sólo se lleva a cabo la síntesis de los complejos hierro-azufre (Fe/S) y hemo, sino que también son el lugar de generación de especies reactivas de oxígeno (ERO o ROS: *reactive oxygen species*). La actividad de las proteínas de los complejos Fe/S mitocondriales está disminuida en el miocardio con IC, este efecto es atribuido a la ausencia de un centro de complejos Fe/S^{84,85}.

En un estudio de una cohorte de más de 500 pacientes con ICC, Comín-Colet y col. demostraron que la DH se asocia con una peor calidad de vida que en aquellos pacientes con niveles normales de hierro, independientemente del estado de anemia⁷².

El impacto fisiopatológico de la DH en pacientes con IC con fracción de eyección conservada (ICFEP) aún no está

completamente esclarecido. En un estudio observacional de 751 pacientes con IC que incluyó una subpoblación de pacientes con ICFEP (definida como FEVI $>50\%$), Yeo y col. encontraron que la DH funcional (TSAT $<20\%$) se producía con una frecuencia similar en pacientes con o sin ICFEP⁸⁶. En otro estudio de pacientes con ICFEP, Kasner y col. no observaron ninguna asociación significativa entre la DH (definida como ferritina $<100 \mu\text{g/L}$ o $100-299 \mu\text{g/L}$ con TSAT $<20\%$) y la capacidad de ejercicio⁷⁹. Sin embargo, un análisis de los datos de un estudio multicéntrico epidemiológico de 1278 pacientes con IC mostró una asociación entre la DH y la calidad de vida relacionada con la salud, independientemente si la FEVI era preservada o reducida⁸⁰. Son necesarios otros estudios con poblaciones más grandes para determinar si el tratamiento con hierro puede mejorar los síntomas y la función cardíaca en pacientes ICFEP.

Tratamiento de la deficiencia de hierro

Características de la terapia de hierro vía oral

El tratamiento con hierro oral es económico y ampliamente utilizado, pero la absorción de hierro es baja. También la absorción de hierro puede ser insuficiente para satisfacer una mayor demanda durante el tratamiento con un AEE, lo que limita la respuesta hematopoyética⁸⁷. El hierro oral se usa más frecuentemente en forma de sales de hierro (Fe^{2+}), tales como el sulfato ferroso.

La oxidación del Fe^{2+} a Fe^{3+} puede provocar daño oxidativo en la mucosa, dando como resultado toxicidad local y conduciendo a efectos secundarios gastrointestinales hasta en el 60% de los pacientes⁸⁸. Estos incluyen complicaciones tales como estreñimiento, dispepsia, náuseas, diarrea y acidez, que son particularmente frecuentes en los preparados de sulfato ferroso y, a menudo, provocan el abandono de la terapia. Muchos componentes de los alimentos y algunos medicamentos interactúan con sales ferrosas, de tal manera que la absorción de hierro es mejor cuando se toma con el estómago vacío, pero los efectos secundarios gastrointestinales a menudo se mejoran con la ingesta de alimentos concomitantemente, por lo que puede ser un difícil equilibrio entre la maximización de la absorción y minimizar los efectos secundarios gastrointestinales.

En estudios experimentales en animales durante el tratamiento con sales ferrosas, especialmente a altas dosis se comprobó un incremento del estrés oxidativo, con la posibilidad de producir consecuencias adversas. La evidencia sugiere que esto puede incluir la disrupción de las membranas celulares, la peroxidación de lípidos, la rotura de la cadena de ADN y trastornos inmunológicos⁸⁹. Además, las sales ferrosas fueron encontradas en roedores como generadoras del aumento de la gravedad de la colitis experimental y afectar a las bacterias saprófitas intestinales, debido a reacciones redox, que conducen a la producción de ROS y median el daño intestinal⁹⁰, con evidencia de aumento de la prevalencia de adenomas

intestinales⁹¹. También, la sobrecarga de hierro a largo plazo a través de la dieta induce en ratas necrosis en múltiples órganos, efecto atribuido a la acumulación de hierro celular y al consiguiente estrés oxidativo⁹². Los efectos del estrés oxidativo pueden ser evitados mediante el uso de preparaciones orales de complejo hierro (Fe³⁺)-polimaltosa, que incluye una carcasa de polimaltosa para provocar que el hierro se libere en forma controlada y el hierro no unido a transferrina no aumente⁹³.

Esta estructura del complejo hierro (Fe³⁺)-polimaltosa también minimiza las interacciones con alimentos o medicamentos concomitantes que pueden afectar la absorción de las sales ferrosas⁹³. Clínicamente, los datos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal han demostrado un aumento significativo en la peroxidación de lípidos con el tratamiento de sulfato ferroso durante 14 días en comparación con el complejo hierro (Fe³⁺)-polimaltosa⁹⁴.

Como consecuencia de los eventos adversos, se considera inadecuado administrar una terapia de hierro por vía oral a los pacientes que tienen absorción gastrointestinal defectuosa, aquellos que no pueden tolerar la dosis oral necesaria o individuos que muestran un cumplimiento deficiente⁸⁹. También es poco probable que sea adecuado el tratamiento con hierro vía oral, si se requiere un efecto rápido o si la tasa de pérdida crónica de hierro es superior a la tasa de reposición admisible por la administración oral⁸⁹. La mayoría de los pacientes con IC reciben tratamiento con hierro por vía oral, siendo la relación con la terapia IV de 1 a 10⁹⁵.

Ciertas características de los pacientes con IC pueden limitar la absorción intestinal de los preparados de hierro por vía oral y por lo tanto la terapia con hierro IV es la opción preferida. En primer lugar, los pacientes con IC generalmente reciben múltiples medicamentos para la IC y a veces también para el tratamiento de sus comorbilidades. Por lo tanto, la adhesión a un régimen de dosificación oral de hierro (normalmente tres veces al día) puede ser un reto. En segundo lugar, varios factores pueden contribuir a una anormal función intestinal en la IC y por lo tanto inhibir la absorción de hierro, tales como el edema de la mucosa intestinal⁹⁶. Sandek y col. compararon el espesor de la pared del intestino en pacientes con IC, observando un significativo mayor grosor en comparación con los controles y acompañado de cambios significativos en la permeabilidad⁹⁷. En un estudio posterior, el mismo equipo mostró que el flujo sanguíneo intestinal disminuye en aproximadamente un 30% a 43% en pacientes con IC frente a los controles⁹⁸, efecto que haría deteriorar la absorción de hierro por vía oral. Otros cambios pueden incluir la sobreactivación del sistema nervioso simpático, el efecto de los fármacos concomitantes tales como los bloqueadores H₂ y las complicaciones de las comorbilidades, tales como la gastroparesia relacionada con la diabetes. En tercer lugar, cuando los niveles de hepcidina aumentan, la expresión de la ferroportina proteína transportadora del hierro en los enterocitos es suprimida al igual que se restringe la liberación del hierro absorbido hacia el torrente

sanguíneo⁹⁹. Si bien se necesitan una mayor evidencia, parece que el aumento de los niveles de hepcidina circulante caracterizan las etapas tempranas de la IC, a pesar de que la DH se vuelve más frecuente en los estadios más severos de esta enfermedad⁴⁰. Los niveles de hepcidina parecen estar elevados en la mayoría de los pacientes con IC⁴⁰. Además, incluso después que el hierro es absorbido, los niveles elevados de hepcidina inhiben el transporte, mediado por la ferroportina, del hierro almacenado fuera de los enterocitos y macrófagos, causando secuestro de hierro¹⁰⁰ y la reducción de la cantidad de hierro disponible para la hematopoyesis y otras funciones celulares. Los altos niveles de hierro intracelular logrados por la administración de hierro IV pueden superar este “bloqueo por hepcidina” mediante la estimulación de la sobreexpresión de ferroportina para liberar el hierro para el transporte sanguíneo unido a la transferrina^{40,101}.

Características de la terapia de hierro por vía intravenosa

Las preparaciones de hierro por vía IV sortean las dificultades de absorción relacionadas con la administración de hierro oral, incluso en presencia de niveles de hepcidina elevadas^{93,100,102}. Se ha desarrollado una serie de complejos de hierro IV que encierran en un núcleo que contiene hierro dentro de una cáscara de hidrato de carbono, con estabilidad de la estructura y control de la liberación de hierro⁹³. El primer complejo hierro sacarosa fue seguido por los productos de hierro dextrano de bajo y alto peso molecular peso y gluconato férrico, y más recientemente, carboximaltosa férrica, hierro isomaltoside-1000 y ferumoxylol¹⁰³.

Entre las preparaciones de hierro IV, las fórmulas menos estables, tales como el gluconato de hierro, son más propensas a la reducción, con un mayor riesgo de estrés oxidativo, de modo que la dosis única máxima es menor. La evidencia experimental ha mostrado diferencias significativas entre los efectos de las diferentes preparaciones de hierro IV. Se han observado niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo y de inflamación en animales tratados con gluconato de sodio férrico, hierro dextrano, ferumoxylol o hierro isomaltoside-1000, en comparación con los tratados con carboximaltosa férrica o complejo hierro sacarosa. Estos cambios van acompañados de hipotensión y deterioro de la función hepática y renal¹⁰³⁻¹⁰⁶. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que la mayoría de los estudios no clínicos *in vivo* se han realizado con dosis de hierro significativamente más elevadas que las que se utilizan en la práctica clínica.

El hierro IV es suministrado en forma de complejos de carbohidratos con hierro en su forma de hierro férrico⁷. Siendo eliminado del torrente sanguíneo y tomado en el sistema retículo-endotelial a las pocas horas de la administración. La mayoría de la dosis es depositada en almacenamiento a largo plazo, pero una parte de este hierro se une rápidamente a la transferrina y disponible para el transporte a la médula ósea¹⁰⁷, sin pasar por las restriccio-

nes a la liberación de hierro impuesta por la hepcidina. En todos los estudios clínicos, grandes cantidades de hierro fueron administrados en minutos u horas en forma de pulsos. Esto podría conducir a una pobre utilización de este hierro con el depósito en los tejidos, formación de radicales libres y un mayor riesgo de infección debido a una disminución de la inmunidad celular y la promoción de crecimiento bacteriano³⁷. Sin embargo, no hubo un incremento en el riesgo de infección o eventos cardiovasculares en el estudio FAIR-HF⁵⁵. Además, en contraste con el hierro dextrano, corrientemente utilizado en los preparados de hierro IV, otros preparados de hierro IV, tales como sacarato férrico, gluconato ferroso o carboximaltosa férrica son bien tolerados y no requieren una dosis de prueba, ya que tienen menos reacciones de hipersensibilidad¹⁰⁸.

Es necesario tener en cuenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad entre las diferentes preparaciones de hierro IV, ya que los eventos son muy raros y de los reportes son escasos. Los complejos de hierro IV que contienen ligandos de dextrano pueden causar reacciones anafilácticas dextrano-inducida. Éstos son raros, especialmente cuando se utilizan preparaciones peso de dextrano de bajo peso molecular^{109,110}, pero son eventos serios y han dado lugar a recomendar que el uso de hierro dextrano IV debe ser evitado¹¹¹. El gluconato férrico de sodio, el complejo hierro sacarosa y la carboximaltosa férrica no contienen ligandos de dextrano, aunque las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con ligandos de dextrano son todavía posibles.

El hierro es esencial para ensamblar una respuesta inmune efectiva¹¹², pero también es biológicamente posible que el exceso de hierro pueda afectar de neutrófilos y el funcionamiento normal de las células T, con un riesgo asociado de aumento en el crecimiento microbiano¹¹³. La evidencia clínica es en gran medida basada en estudios observacionales en pacientes de hemodiálisis, que han arrojado resultados contradictorios; pero que tienen un enfoque cauteloso sobre la anemia en la ERC, aconsejando evitar la terapia con hierro IV en pacientes con infecciones sistémicas activas¹¹⁴.

Manejo de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca

Las Guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica reconocen a la DH como una comorbilidad frecuente asociada a la IC (independientemente de la anemia), que puede contribuir a la disfunción muscular y causar anemia⁷⁰. Las directrices de estas Guías recomiendan que la evaluación de todos los pacientes con sospecha de IC deba incluir una evaluación del estado del hierro para detectar la DH, usando los niveles de ferritina y TSAT, pero aún no se considera una práctica de rutina¹¹⁵. El tratamiento con hierro debe ser considerado en todos los pacientes con IC que tienen DH, independientemente de tener o no anemia.

Dosificación de la terapia con hierro

La dosis promedio requerida de hierro para lograr la repleción de hierro en pacientes con DH e IC es de 1000 mg¹¹⁷. En los pacientes con anemia por DH, la tasa de biodisponibilidad de hierro de una dosis oral de 100 mg de sulfato ferroso (el preparado de hierro por vía oral más comúnmente utilizado) y del complejo hierro (Fe³⁺)-polimaltosa es aproximadamente del 10%^{118,119}. Teniendo en cuenta que una dosis típica de sulfato ferroso es de 100-200 mg de hierro/día, en el “mejor de los casos”, un paciente que tolera el tratamiento de 200 mg/día puede absorber sólo 20 mg de hierro y por lo tanto requieren 50 días para corregir el déficit de hierro. En el peor de los casos¹²⁰, un paciente puede tolerar hasta 100 mg/día de hierro y podría absorber sólo el 5% (5 mg). Por lo tanto se requieren 200 días para reponer las reservas de hierro. En la práctica, la corrección de la DH en los pacientes con IC a menudo toma más tiempo debido a la falta de adherencia o interrupción del tratamiento debido a los efectos secundarios gastrointestinales o a la pérdida de dosis debido a la polifarmacia. Por lo tanto, la reposición de las reservas de hierro con la terapia de hierro oral puede tardar más de 6 meses. Por el contrario, una o dos dosis de la terapia de hierro IV pueden lograr una repleción rápida. La administración IV, sin embargo, impone exigencias adicionales.

Evidencia clínica de la terapia con hierro vía oral en la IC

A pesar del hecho de que el hierro oral sigue siendo a menudo el tratamiento de elección para muchos cardiólogos, la base de pruebas relacionadas con este tratamiento en la IC es limitado. No hay estudios randomizados que hayan comparado hierro oral versus terapia sin hierro en ausencia de tratamiento con AEE. En los estudios randomizados de terapia con AEE con hierro por vía oral versus hierro por vía oral solamente, los valores de hierro y el nivel de Hb, la severidad de los síntomas y la tolerancia al ejercicio se mantuvieron inalterados en ambos grupos^{47,48,121,122}. En el mayor de estos estudios, de 319 pacientes con síntomas de IC y Hb en el rango de 9 a 12,5 g/dL, se asignaron al azar darbepoetin o placebo, ambos con terapia de hierro oral diaria⁴⁸. Ghali y col. encontraron, que luego de 27 semanas, los valores medios de Hb fueron casi iguales en comparación con el valor basal en los pacientes que recibieron sólo hierro oral (11,6 g/dL frente a 11,3 g/dL al inicio del estudio), con pocos cambios en los niveles de ferritina y TSAT⁴⁸.

El estudio IRONOUT (*Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure*) controlado con placebo está actualmente en marcha, reclutando pacientes. El propósito de este estudio es determinar si el polisacárido de hierro oral es superior al placebo oral en la mejora de la capacidad funcional, medida por el cambio en el VO₂ pico por prueba de esfuerzo cardiopulmonar, de una amplia población de pacientes con IC con FEVI reducida

(IC en la prueba de esfuerzo) y DH luego de 16 semanas de tratamiento¹²³.

Evidencia clínica de la terapia con hierro vía IV en la IC

Tres ensayos de una sola rama han evaluado el efecto del hierro IV sin tratamiento con AEE para evaluar el nivel de Hb y de hierro en pacientes con IC, utilizando preparaciones de complejo hierro sacarosa o de hierro dextrano^{52,56,124}. Los criterios de inclusión para los tres ensayos varió en términos de la severidad de la IC, la presencia o no de anemia y la DH, con una duración de seguimiento de 12-26 semanas, evidenciando en cada caso un aumento significativo en los valores medios de Hb, ferritina y TSAT comparados con los basales. Tras el tratamiento con hierro IV, varios criterios de valoración cardíacos también mejoraron significativamente, incluyendo la CF según NYHA^{52,124}, FEVI⁵⁶, y la tolerancia al ejercicio^{52,124}. Estos resultados coinciden con los hallazgos de estudios randomizados simple ciego o doble ciego con monoterapia con hierro IV en pacientes con IC y DH, utilizando carboximaltosa férrica⁵⁵ o complejo hierro sacarosa^{53,54}. Dos estudios aleatorios que utilizaron terapia con complejo hierro sacarosa demostraron mejoría en la capacidad de ejercicio, la función cardíaca, severidad de los síntomas y calidad de vida^{53,54} en comparación con el placebo. Okonko y col. demostraron los beneficios del hierro IV observados en pacientes con o sin anemia, siendo más evidentes en pacientes con anemia⁵⁴. En un segundo estudio doble ciego⁵³, 40 pacientes con anemia, DH y FEVI <35% fueron asignados al azar con terapia IV de complejo hierro sacarosa o placebo durante 5 semanas y 6 meses de seguimiento; siguiéndolo luego por 5 años¹²⁵. A los 6 meses, el número de hospitalizaciones fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron terapia con hierro IV en comparación con el grupo tratado con placebo ($p < 0,01$); riesgo relativo 2,33 para la hospitalización con placebo versus hierro IV (IC 95%: 1,59 a 3,42)⁵³. El número de hospitalización se mantuvo significativamente menor en el grupo hierro IV vs placebo en el primer año (10% vs 50%) y a los 5 años (20% vs 85%) (ambos $p < 0,01$) y, notablemente, la mortalidad fue significativamente menor a los 5 años (20% vs 55%, $p < 0,05$)¹²⁵. Estos resultados requieren confirmación.

El estudio FAIR-HF fue un estudio multicéntrico randomizado doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, con 459 pacientes con IC (CF II-III, NYHA) y DH, con o sin anemia⁵⁵. Se incluyeron pacientes con nivel de Hb entre 9,5 y 13,5 g/dL, ferritina <100 µg/L (o <300 µg/L y TSAT <20%), y FEVI ≤40% CF II de NYHA o FEVI ≤45% en CF III de NYHA. La carboximaltosa férrica fue administrada IV en una dosis de 200 mg de hierro, que fue seleccionado en base a estudios previos de complejo hierro sacarosa⁵²⁻⁵⁴, aunque la dosis >1000 mg de hierro es ahora más utilizada¹¹⁶. Los principales criterios de valoración fueron la calidad de vida y los síntomas. La mejora en la PM6M en la semana 24 también fue mayor en el grupo de

tratamiento (39 m frente a 9 m con placebo, $p < 0,001$). En particular, las diferencias entre los grupos fueron significativas ya en la semana 4, manteniéndose durante todo el período de estudio para todos los criterios de valoración secundarios^{55,117}. En la semana 24, la tasa de mortalidad, eventos adversos estándares y graves fueron similares en los dos grupos de tratamiento, con una tendencia favorable para el grupo hierro IV, no produciéndose reacciones alérgicas graves.

Cuando los datos del estudio FAIR-HF se analizaron en términos de coste-efectividad desde una perspectiva del Reino Unido, el costo de la compra y administración de carboximaltosa férrica (€ 604 por paciente para el estudio de 24 semanas) fue parcialmente compensado por menores costos para el tratamiento hospitalario en comparación con el grupo placebo (€ 249 vs € 687)^{126,127}.

El estudio CONFIRM-HF^{69,128} incluyó pacientes con CF II-III según NYHA con FEVI ≤45%, DH (que se define como ferritina <100 µg/L o 100-300 µg/L y TSAT <20%), y Hb <15 g/dL sin necesidad inmediata de transfusión. En el estudio CONFIRM-HF se utilizó como objetivo principal la PM6M, durante un período de 12 meses en comparación con 6 meses del FAIR-HF. Durante la fase de terapia con carboximaltosa férrica, se la administró IV en bolo equivalentes a 500 ó 1000 mg de hierro durante 1 minuto, con una dosis total de 500 a 2000 mg de hierro, de acuerdo al peso del paciente y al valor de Hb. En la fase de mantenimiento, se administró una dosis de 500 mg de hierro en las semanas 12, 24, y 36, si la DH seguía existiendo. Se evidenció una mejoría significativa en el grupo de tratamiento carboximaltosa férrica versus el grupo placebo en la distancia de la PM6M en la semana 24: la media fue 33 (± 11) m ($p = 0,002$) y fue sostenida hasta el final del estudio en la semana 52 ($p < 0,001$). El efecto del tratamiento se observó en todas las subpoblaciones examinadas en la semana 24, que incluye la estratificación por CF según NYHA, FEVI, ferritina al inicio del estudio y Hb al inicio del estudio. Los criterios de valoración secundarios de la CF NYHA, evaluación global del paciente, calidad de vida y el *score* de fatiga mostraron una mejoría significativa con carboximaltosa férrica frente al placebo desde la semana 24 en adelante⁶⁹. En particular, el riesgo de hospitalización por empeoramiento de la IC fue también reducida en el grupo carboximaltosa férrica versus los pacientes tratados con placebo (*hazard ratio* 0,39; IC del 95%: 0,19-0,82; $p = 0,009$). La incidencia de muertes y eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los resultados del estudio CONFIRM-HF son por lo tanto compatible con los del FAIR-HF, pero con un seguimiento de pacientes a 1 año y el uso de dosis únicas más elevadas (hasta 1000 mg de hierro). Llama la atención que los beneficios de hierro IV se lograron en el 75% de los pacientes que requirieron no más de dos inyecciones de carboximaltosa férrica.

Nuevos estudios randomizados de hierro IV controlados con placebo están llevándose a cabo para evaluar el efecto de la carboximaltosa férrica [estudio EFFECT-HF (NCT01394562), FAIR-HF-HFpEF, ICHF

(NCT01837082) y PRACTICEASIAHF (NCT01922479)], gluconato férrico de sodio (NCT01925703) y complejo hierro sacarosa (NCT00384657) en pacientes con DH e IC. Un área de particular interés son los pacientes con IC con fracción de eyección preservada (ICFEP) y anemia por DH, en los que la evidencia disponible es limitada, no ayudando a sugerir que tratamiento administrar (AEE o hierro vía oral) para mejorar la capacidad funcional y/o la calidad de vida^{129,130}.

Faltan aún datos concretos sobre el efecto de la terapia con hierro IV para el tratamiento de la DH en pacientes con ICFEP, un tema que se abordará en el estudio en curso FAIR-HF-HFpEF que incluye sólo pacientes con FEVI >45%.

Dos meta-análisis han evaluado el uso del hierro IV en pacientes con DH e IC (CF II-IV, NYHA)^{131,132}. En el primero, Avni y col. incluyeron solamente los estudios de hierro IV como única terapia, con un total de 594 pacientes con IC con o sin anemia¹³¹. Los resultados muestran una tendencia hacia una mejor clasificación de la NYHA y una mejora de la calidad de vida después de la terapia

con hierro IV, con mejoras significativas en el número de hospitalizaciones, la PM6M y la FEVI. No hubo un aumento en los eventos adversos en comparación con los controles y ningún aumento de los eventos adversos graves, como infecciones, eventos neurológicos o cardíacos. En el segundo meta-análisis, Kapoor y col. incluyeron estudios de tratamiento concomitante de AEE e hierro IV versus ningún tratamiento (N=631), demostrando una reducción significativa en la CF NYHA, la hospitalización y la FEVI en los pacientes tratados con hierro¹³². Ningún meta-análisis mostró un beneficio en la tasa de mortalidad, posiblemente debido a los tamaños de muestra inadecuados; pero sí, una ventaja clínicamente relevante para la terapia con hierro IV en términos de síntomas, capacidad funcional y tasa de hospitalización. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos estudios proporcionaron datos de seguridad por no más de un período de 6 meses. Sobre la base de los datos de estos estudios (FAIR-HF⁵⁵, CONFIRM-HF⁶⁹, EFFECT-HF¹¹⁵, Guías internacionales^{70,116}), se diseñó un algoritmo de tratamiento sugerido para la DH en pacientes con IC (Figura 4)¹³³.

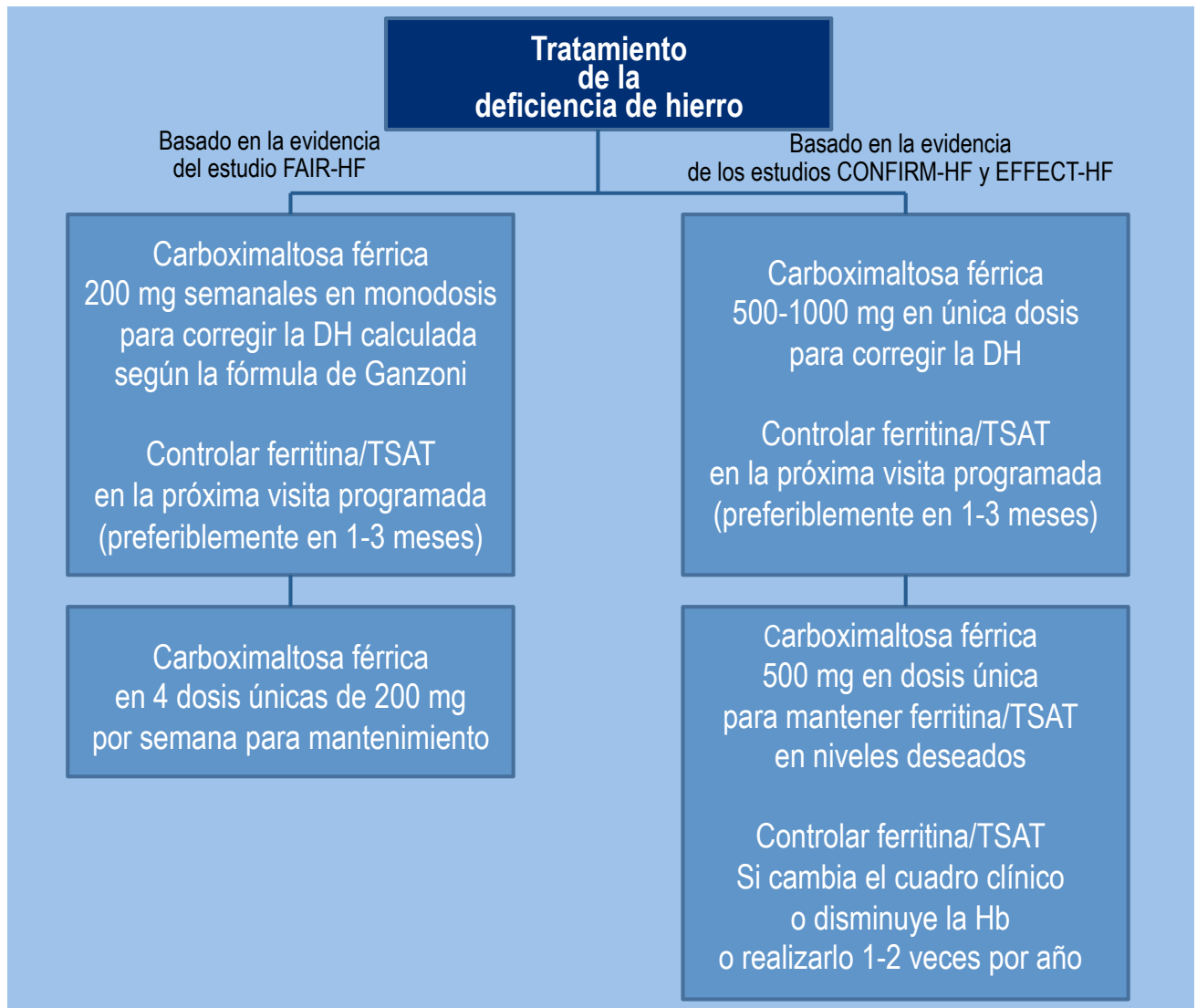


Figura 4. Algoritmo sugerido para el tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca^{55,69,71,115,116,133}. DH: deficiencia de hierro. TSAT: saturación de transferrina.

Comparación de hierro IV vs oral en la IC

Hasta la fecha, sólo el estudio IRON-HF ha comparado la eficacia y seguridad del hierro por vía oral versus IV en pacientes con IC¹³⁴. Este fue un ensayo doble ciego de 23 pacientes con IC (CF II-IV, NYHA con FE <40%) con anemia (Hb: 9-12 g/dL), ferritina <500 µg/L y TSAT <20%. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir complejo hierro sacarosa IV (a una dosis de 200 mg de hierro/semana durante 5 semanas), sulfato ferroso oral (200 mg de hierro tres veces al día) durante 8 semanas, o placebo. Sólo estaban disponibles en 18 pacientes los datos de seguimiento. El criterio de valoración principal fue el efecto de la suplementación con hierro solo (IV u oral) sobre el VO₂ durante un período de seguimiento de 3 meses. Los resultados mostraron que la media de ferritina aumentó tanto en el grupo hierro IV (de 167 ± 149 µg/L a 293 ± 270 µg/L) como en el grupo de hierro oral (115 ± 141 µg/L a 218 ± 189 µg/L). Sin embargo, el aumento de la disponibilidad de hierro, medido por TSAT, fue menos pronunciado en el grupo de hierro oral vs hierro IV. Esto podría explicar por qué un aumento medio en el pico de VO₂ se observó (media de 3,5 ml/kg/min) en el grupo de hierro IV y no en el grupo de hierro oral (media -0,86 ml/kg/min), una diferencia que se consideró como clínicamente relevante por los autores.

Un aumento de la Hb respecto del control también se observó en todos los grupos; sin embargo, se debe reconocer que la ferritina promedio fue relativamente elevada (132 µg/L en comparación con 53 µg/L en la rama hierro IV del estudio FAIR-HF). Debe tenerse en cuenta que se trataba de un pequeño estudio, en el cual los resultados no dieron ninguna diferencia significativa entre los grupos¹³⁴. Una comparación definitiva de la terapia con hierro IV vs vía oral en pacientes con IC es fundamental y está pendiente.

Evidencia en otros cuadros clínicos

La mayor base de evidencias comparando diferentes vías de administración de la terapia de hierro se encuentra en el campo de la ERC. El más reciente meta-análisis de ensayos controlados randomizados incluyó 28 estudios con 2.098 pacientes con y sin tratamiento de diálisis¹³⁵. Los niveles de Hb, ferritina y TSAT estaban significativamente aumentados en el grupo con hierro IV vs hierro por vía oral, produciéndose una significativa reducción en el requerimiento de dosis de AEE en pacientes dependientes de diálisis tratados con hierro IV. La magnitud de las diferencias de medias entre los grupos fue clínicamente relevante: 0,90 g/dL para la Hb, 243 µg/L de ferritina y el 10,2% para TSAT. Concordando con los últimos ensayos randomizados que utilizaron ferumoxytol IV en pacientes con ERC con o sin requisito para la hemodiálisis^{136,137} y utilizando carboximaltosa férrica IV en pacientes con ERC sin requerimiento de diálisis^{138,139}, cada uno de los cuales mostraron una respuesta hematopoyética significativamente mayor con hierro IV frente a la terapia con hierro oral. En la anemia por DH del post-parto, numerosos estudios

randomizados han comparado la eficacia y seguridad del hierro vía IV vs el hierro por vía oral¹⁴⁰. Éstos han mostrado una más rápida mejoría en los depósitos de hierro y en los niveles de Hb con preparaciones IV, acompañado de mejora en la CF y en la calidad de vida frente a la terapia con hierro por vía oral. El uso de preparados de hierro IV sin dextrano es más seguro y presenta menos efectos adversos gastrointestinales que el hierro oral¹⁴⁰. Del mismo modo, en la anemia inducida por quimioterapia, un reciente meta-análisis de 11 ensayos aleatorios de la terapia de hierro vía oral vs IV concluyó que el hierro IV se asoció con una mejora en la respuesta hematopoyética, y menor necesidad de transfusión de sangre que con el grupo de hierro oral¹⁴¹. Por último, varios estudios aleatorizados que evalúan el efecto de la terapia de hierro oral vs IV en pacientes con anemia por DH asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal han mostrado una precoz y duradera respuesta hematopoyética con la terapia IV¹⁴².

En un reciente estudio aleatorizado de 338 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y anemia por DH (Hb <12 g/dL y TSAT <20%), Reinisch y col. mostraron una tendencia a la mejora de la eficacia con hierro por vía oral (sulfato de hierro 200 mg/día) vs hierro isomaltoside-1000 IV en términos de cambio en la Hb desde el inicio hasta la semana 8 (p=0,09), pero los pacientes con intolerancia conocida a hierro por vía oral fueron excluidos y la dosificación de hierro IV puede haber sido insuficiente; por lo tanto, son necesarios más estudios para aclarar las dudas¹⁴³. En estudios randomizados de diferentes cuadros clínicos, se ha demostrado que el tratamiento con hierro vía oral no repone las reservas de hierro, incluyendo: la ERC no dependiente de diálisis¹³⁶⁻¹³⁸, la enfermedad inflamatoria intestinal^{143,144}, el sangrado uterino anormal¹⁴⁵, y la anemia posparto¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

Conclusión

Actualmente, la DH es muy frecuente en pacientes con IC; sin embargo, no es diagnosticada ni tratada como se debería. A pesar de ser un factor de riesgo de mala evolución en pacientes con IC independientemente del estado de anemia. Cuando el hierro se administra por vía oral, su absorción no es completa u óptima, y además se agrava por la inflamación crónica y otros factores que contribuyen al retraso de la misma o impiden su reposición. Por ende no es conveniente el uso del hierro vía oral en la IC. En cambio, los estudios clínicos se han focalizado en el uso del hierro IV, evitando el problema de la absorción gastrointestinal y su pobre adherencia al tratamiento. Los primeros estudios que utilizan complejo hierro sacarosa mostraron concretamente que la corrección de la DH mejora la capacidad de ejercicio, la función cardíaca, la severidad de los síntomas y la calidad de vida^{52-54,56}. Estos estudios fueron confirmados por el estudio FAIR-HF, donde la capacidad funcional, los síntomas y la calidad de vida aumentaron rápidamente en pacientes con IC en CF II-III según NYHA y deterioro de la FEVI⁵⁵ en comparación con

el tratamiento con placebo. Más datos a largo plazo fueron proporcionados por el estudio CONFIRM-HF, donde los pacientes sintomáticos con DH e IC mostraron una mejora sostenida de la capacidad funcional, los síntomas y la calidad de vida, disminuyendo el riesgo de hospitalización debido a la IC, con la utilización por más de 1 año de terapia con hierro IV⁶⁹. Las Guías internacionales señalan que la carboximaltosa férrica puede ser considerada para estos pacientes, aunque el efecto en pacientes con FEVI conservada sigue siendo desconocido⁷⁰.

Serán necesarias nuevas preparaciones IV que permitan la administración de hierro de forma segura en una sola dosis¹⁴⁹⁻¹⁵².

Debe ser considerado de rutina la realización del diagnóstico y tratamiento de la DH en pacientes con IC sintomática, independientemente del estado de anemia. Se aguardan resultados de estudios aleatorizados y controlados de mayor tamaño para esclarecer las dudas.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, Bhandari S, Clark AL, Cleland JG. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:391-398.
2. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-1102.
3. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166-171.
4. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De FS, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, Tramarin R, Tavazzi L. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232-2237.
5. Andrews NC, Bridge KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:423-61.
6. Hentze MW. Iron regulatory factor - the conductor of cellular iron regulation. 27th Annual Course. *Advan Haematol* 1993:36-48.
7. Anker S, von Haehling S. Anaemia in Chronic Heart Failure. 1st ed. Bremen: International Medical Publishers; 2009.
8. Lanzkowski P. Metabolismo del hierro y anemia ferripriva. En: Hematología pediátrica. 3a ed. La Habana: 1985:121-93. (Edición Revolucionaria).
9. Refsun AB, Schreiner BBI. Regulation of iron balance by absorption and excretion. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:867-74.
10. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Iron metabolism, diagnosis and therapy of anemias. 3th ed. New York: Springer, 1996.
11. Fairbanks V, Klee G. Biochemical aspects of hematology. En: Textbook of clinical chemistry. Tietz. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
12. Maeyer E de. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. Geneva: 1989. World Health Organization.
13. Guix P, Parera M, Castro JA, Picornell A, Ramón MM, Obrador A. Aspectos moleculares de la absorción duodenal de hierro. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(2):86-93.
14. Mckie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-9.
15. Sharma DC, Mathur R. Correction of anemia and iron deficiency in vegetarians by administration of ascorbic acid. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995;39:403-6.
16. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000;96:4020-7.
17. Conrad ME, Crosby WH. Intestinal mucosal mechanism controlling iron absorption. *Blood* 1963;22:406-15.
18. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482-8.
19. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:991-4.
20. Anderson GJ. Control of iron absorption. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:1030-2.
21. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption-mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993;42:67-73.
22. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000;403: 776-81.
23. Mckie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal ion-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation: *Mol Cell* 2000;5:299-309.
24. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000; 275:19906-12.
25. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephastin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999;21:195-9.
26. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptor. *Physiol Rev* 1987;67:520-6.
27. Haupt H, Baudner S. Chemie und Klinische bedentung der human. Plasma Proteine. Behring Institut Mitteilungen 1990;86:1-66.
28. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. En: Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore: William and Wilkins, 1998:228-66.
29. Finch C, Huebers H Eng M, Miller L. Effect of transfused reticulocytes on iron exchange. *Blood* 1982;59:364-9.
30. Gimferrer E, Ubeda J, Royo MT. El Receptor de la transferrina. *Bioferrum* 1996;1:49-50.
31. Pomka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int* 1999;55 (Suppl 69):2-11.
32. Worwood M. Regulación del metabolismo del hierro. *An Nestlé* 1995;53:1-11.
33. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993;44:63-74.
34. Thorstensen K, Romslo Y. The transferrin receptor its diagnostic value and its potential as therapeutic target. *Scand Clin Lab Invest* 1993;53(Suppl 215):113-20.
35. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-1995.
36. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl*

- J Med 2005;352: 1011-1023.
37. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev* 2008;13:393-404.
 38. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:485-493.
 39. von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev* 2012;17:203-210.
 40. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJ, Anker SD, Gheorghide M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827-834.
 41. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, Laniado S, Iaina A. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-1780.
 42. Sharma KK. Improving bioavailability of iron in Indian diets through food-based approaches for the control of iron deficiency anemia. *Revista Alimentación, Nutrición y Agricultura* 2003;32:51-61.
 43. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15:727-735.
 44. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1159-1162.
 45. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL Jr, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95: 1309-1314.
 46. Jin B, Luo X, Lin H, Li J, Shi H. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:249-253.
 47. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Cleland JG, Ponikowski P. Randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2208-2216.
 48. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, Massie BM, Wasserman SM, Trotman ML, Sun Y, Knusel B, Armstrong P. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-535.
 49. Desai A, Lewis E, Solomon S, McMurray JJ, Pfeffer M. Impact of erythropoiesis stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12:936-942.
 50. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, Polu KR, Solomon SD, Sun Y, Swedberg K, Tendera M, van Veldhuisen DJ, Wasserman SM, Young JB. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity/mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:795-801.
 51. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2013; 368:1210-9.
 52. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman CM. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-1227.
 53. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657-1665.
 54. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouri CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic 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.
 55. Anker SD, Comín Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler HA, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart RB, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361: 2436-2448.
 56. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008;21:236-242.
 57. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(2S-2):568S-579S.
 58. Klip IT, Comín-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-582.
 59. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadziejka L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
 60. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Heart Fail* 2011;4:599-606.
 61. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816-829.
 62. Pfister O, Evequoz D, Mach F, Moschovitis G, Samii K, Waeber G. Should anaemia and iron deficiency be treated in patients with chronic heart failure? *Cardiovasc Med* 2012;15:109-115.
 63. Schena FP. Management of patients with chronic kidney disease. *Intern Emerg Med* 2011;6(Suppl 1):77-83.
 64. Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics. *Congest Heart Fail* 2003;9:287-292.
 65. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998-1005.
 66. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10(1 Suppl):S5-S9.
 67. Scharf RE. Management of bleeding in patients using antithrombotic agents: prediction, prevention, protection and problem-oriented intervention. *Hamostaseologie* 2009;29:388-398.
 68. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-2489.
 69. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; for the 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.
70. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-869.
 71. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleskowska-Florek W, Zymliński R, Biegus J, Siwulowski P, Banasiak W, Anker SD, Filippatos G, Cleland JG, Ponikowski P. 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.
 72. Comín-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, Torrens A, Cladellas M, Merono O, Ribas N, Ruiz S, Gomez M, Verdu JM, Bruguera J. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1164-1172.
 73. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong FW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-225.
 74. Arora NP, Ghali JK. Iron deficiency anemia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012;18:485-501.
 75. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:474-480.
 76. Aung N, Ling HZ, Cheng AS, Aggarwal S, Flint J, Mendonca M, Rashid M, Kang S, Weissert S, Coats CJ, Richards T, Thomas M, Woldman S, Okonko DO. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168:1997-2002.
 77. Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-1251.
 78. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadziejka L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 2011;17:899-906.
 79. Kasner M, Aleksandrov AS, Westermann D, Lassner D, Gross M, von Haehling S, Anker SD, Schultheiss HP, Tschope C. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved left ejection fraction. *Int J Cardiol* 2013;168:4652-4657.
 80. van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, Kraaijenhagen RJ, Laarakkers C, Swinkels DW, Braam B, Gaillard CA. Hcpidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/ chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2010;12:943-950.
 81. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131:676S-690S.
 82. Willis WT, Gohil K, Brooks GA, Dallman PR. Iron deficiency: improved exercise performance within 15 h of iron treatment in rats. *J Nutr* 1990;120:909-916.
 83. Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, Person R, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J Clin Invest* 1976;58:447-453.
 84. Guzman Montesana G, Baez AL, Lo Presti MS, Dominguez R, Cordoba R, Bazan C, Strauss M, Fretes R, Rivarola HW, Paglini-Oliva P. Functional and structural alterations of cardiac and skeletal muscle mitochondria in heart failure patients. *Arch Med Res* 2014;45:237-246.
 85. Bayeva M, Gheorghide M, Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:599-610.
 86. Yeo JT, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KT, Jaufeerally F, Sim D, Santhanakrishnan R, Lim SL, M Y Chan M, Chai P, Low AF, Ling LH, Ng TP, Richards AM, Lam CS. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1125-1132
 87. Macdougall AC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int* 1999;55(Suppl 69):S61-S66.
 88. Anker SD, von Haehling S. Iron Deficiency and Anemia in Heart Failure, 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag; 2012.
 89. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration, 4th ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG; 2008.
 90. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. *Pharmacology* 2008;82:127-137.
 91. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Munoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:429-440.
 92. Britton RS, Ramm GA, Olynyk J, Singh R, O'Neill R, Bacon BR. Pathophysiology of iron toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1994;356:239-253.
 93. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics* 2011;3:12-33.
 94. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:831-838.
 95. Mor C, Fedele F, Vasko P, Frick M, Mitchell D. Diagnosis and treatment of iron deficiency and anemia in chronic heart failure: current practice in four European countries. *Circulation* 2011;124:A14991.
 96. Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;157:80-85.
 97. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1561-1569.
 98. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, Scherbakov N, Cramer L, Rauchhaus M, Grosse-Herrenthey A, Krueger M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Bauditz J. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure. A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1092-1102.
 99. Darshan D, Frazer DM, Anderson GJ. Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Rev Mol Med* 2010;12:e36.
 100. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, Ludwig H, Beguin Y.

- Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 2012;23:1954-1962.
101. Camaschella C, Silvestri L. New and old players in the hepcidin pathway. *Haematologica* 2008;93:1441-1444.
 102. Auerbach M. Clinical experience with intravenous iron. *Transfus Altern Transfus Med* 2007;9(Suppl 2):26-30.
 103. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung* 1992;42:1439-1452.
 104. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Assessment of the oxidative stress induced by intravenous ferumoxytol, ferric carboxymaltose, iron sucrose and iron dextran in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung* 2011;61:399-410.
 105. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Evaluation of toxicity and oxidative stress induced by intravenous isomaltoside 1000 in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung* 2011;61:553-565.
 106. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3631-3640.
 107. Van Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:561-565.
 108. Silverstein SB, Gilreath JA, Rodgers GM. Intravenous iron therapy: a summary of treatment options and review of guidelines. *J Pharm Pract* 2008;21:431-443.
 109. Bailie GR. Comparison of rates of reported adverse events associated with i.v. iron products in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:310-320.
 110. Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clin Med Res* 2008;6:93-102.
 111. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. 3.2. Using iron agents. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 3):S58-S70.
 112. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(2 Suppl 2):568S-580S.
 113. Ishida JH, Johansen KL. Iron and infection in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2014;27:26-36.
 114. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;4:279-335.
 115. Silverberg SD, Schwartz D, Schwartz I, Ben AE. The missed opportunities to diagnose and treat iron deficiency in patients hospitalized with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168:2164-2166.
 116. Ferinject R. Summary of Product Characteristics. Vifor International Inc., St Gallen, Switzerland.
 117. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart RB, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. 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.
 118. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med* 1984;15:367-377.
 119. Nielsen P, Kongi R, Buggisch P, Fischer R. Bioavailability of oral iron drugs as judged by a ⁵⁹Fe-whole-body counting technique in patients with iron deficiency anaemia. Therapeutic efficacy of iron(II)-glycine sulfate. *Arzneimittelforschung* 2005;55:376-381.
 120. Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;157:80-85.
 121. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabro A, Campagna SM, Nuti R. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006;152:1096.e9-e15.
 122. Kourea K, Parissis JT, Farmakis D, Paraskevaidis I, Panou F, Filippatos G, Kremastinos DT. Effects of darbepoetin-alpha on quality of life and emotional stress in anemic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehab* 2008;15:365-369.
 123. Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, Malhotra R, Anstrom KJ, Hernandez AF, Shah MR, Braunwald E. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9:e000345.
 124. Gaber R, Kotb NA, Ghazy M, Nagy HM, Salama M, Elhendy A. Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography* 2012;29:13-18.
 125. Toblli JE, Di Gennaro FP. Hospitalization and mortality in elderly cardio-renal patients with iron deficiency anemia receiving intravenous iron therapy: a five year follow-up from a pilot study. *Circulation* 2012;126:A16373.
 126. Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, Ponikowski P, Anker SD. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail* 2012;14:782-790.
 127. Rohde LE, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:338-354.
 128. Ponikowski P, van Veldhuisen D, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD, for the CONFIRM-HF Investigators. 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 Failure* 2014;1:52-58.
 129. Vullaganti S, Goldsmith J, Teruya S, Alvarez J, Helmke S, Maurer MS. Cardiovascular effects of hemoglobin response in patients receiving epoetin alfa and oral iron in heart failure with a preserved ejection fraction. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:100-105.
 130. Maurer MS, Teruya S, Chakraborty B, Helmke S, Mancini D. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy. *Circ Heart Fail* 2013;6:254-263.
 131. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:423-429.
 132. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013;13:35-44.
 133. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* 2015;17:248-262.
 134. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F, Moura LZ, Montera MW, Rassi S, Clausell N. 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.
 135. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*

- 2012;1:CD007857.
136. Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:386-393.
 137. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothinathan R, Bernardo MV, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1599-1605.
 138. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1599-1607.
 139. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt K-U, Gaillard C, Van Wyck D, Roubert B, Nolen JG, Roger SD. FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075-2084.
 140. Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. *J Pregnancy* 2012;2012:630519.
 141. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, Shpilberg O. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia-systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2013;52:18-29.
 142. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545-1553.
 143. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzner C, Nijhawan S, Thomsen LL. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* 2013;108:1877-1888.
 144. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECTR) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182-1192.
 145. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT, for the Ferric Carboxymaltose Study Group. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009;49:19-28.
 146. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia. *Obstet Gynecol* 2007;110:267-278.
 147. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynecol Obstet* 2008;101:67-73.
 148. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:e1-e7.
 149. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(11):659-669.
 150. Ebner N, von Haehling S. Iron and Exercise in Heart Failure: How to Assess Relevant Changes? *Rev Esp Cardiol* 2016;69(3):237-238.
 151. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, González G, Meroño O, et al. Estado del hierro en la insuficiencia cardíaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(3):247-255.
 152. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet JP, Hanon O, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:984-991.